

Aus dem Bereich medizinische Biometrie, Epidemiologie und medizinische Informatik  
Klinische Medizin  
der Medizinischen Fakultät  
der Universität des Saarlandes, Homburg/Saar

# **Metaanalyse zur genetischen Prädisposition bei Morbus Alzheimer anhand von Polymorphismen**

## **Dissertation**

zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin  
der Medizinischen Fakultät  
der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES  
2016

Vorgelegt von: Claudia Alexandra Schütz  
geb. am: 14.12.1990  
in Erlangen

# Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis.....	2
1 Zusammenfassung.....	4
2 Aktueller Kenntnisstand zu Alzheimer .....	6
2.1 Pathophysiologie der Alzheimer-Erkrankung .....	6
2.2 Symptomatik.....	7
2.3 Diagnostik.....	7
2.4 Therapie .....	9
2.4.1 Allgemeinmedizinische Basisbehandlung.....	9
2.4.2 Medikamentöse Therapie .....	10
2.4.3 Nichtmedikamentöse Therapie.....	10
2.4.4 Patienten- und Angehörigenberatung .....	11
2.5 Zytokine und Cathepsin D.....	12
2.5.1 Interleukin 1 $\beta$ .....	12
2.5.2 Interleukin 6 .....	13
2.5.3 Interleukin 10 .....	14
2.5.4 Tumornekrosefaktor $\alpha$ .....	14
2.5.5 Cathepsin D .....	15
3 Metaanalyse: Material und Methodik .....	16
3.1 Arbeitshypothese und Fragestellung .....	16
3.2 Datensuche.....	16
3.3 Statistische Auswertung .....	18
4 Metaanalyse: Ergebnisse .....	19
4.1 IL-1 $\beta$ -511C/T Polymorphismus .....	19
4.2 IL-6 -174G/C Polymorphismus .....	24
4.3 IL-10 -592C/A Polymorphismus .....	30

4.4	IL-10 -1082G/A Polymorphismus .....	34
4.5	TNF- $\alpha$ -308G/A Polymorphismus .....	39
4.6	Cathepsin D 224C/T Polymorphismus .....	44
5	Diskussion .....	50
6	Literaturverzeichnis .....	57
7	Abkürzungsverzeichnis .....	65
8	Anhang .....	66
9	Danksagung .....	73
10	Lebenslauf .....	74

# 1 Zusammenfassung

Morbus Alzheimer ist aktuell die häufigste Ursache der Demenz in Deutschland. Die Pathophysiologie dieser Erkrankung ist sehr komplex und noch lange nicht vollständig geklärt. [1] Verschiedene Arbeitsgruppen konnten die proinflammatorischen Zytokine Interleukin 1 $\beta$ , Interleukin 6 und Tumornekrosefaktor  $\alpha$  in den Gehirnen von Alzheimerpatienten nachweisen. [8] [10][15]

Vom anti-inflammatorischen Interleukin 10 wird angenommen, dass es eine wichtige Rolle in der neuronalen Homöostase und für das Zellüberleben spielt. [12] Cathepsin D hingegen gehört zu den lysosomalen Aspartatendopeptidasen und konnte im Liquor von Alzheimerpatienten gemessen werden. [17] Diese vier Zytokine und das Cathepsin D scheinen somit eine Rolle in der Pathogenese der Erkrankung zu spielen, insbesondere da auf ihren Genabschnitten bereits einige Polymorphismen entdeckt wurden. Andererseits sind die Ergebnisse aus zahlreichen Studien, die den Einfluss dieser Polymorphismen auf das Erkrankungsrisiko für Alzheimer untersuchten, widersprüchlich.

Im Rahmen dieser Dissertation wurde daher eine Metaanalyse aller bislang veröffentlichten Arbeiten zum IL-1 $\beta$  -511C/T, IL-6 -174G/C, IL-10 -592C/A, IL-10 -1082G/A, TNF- $\alpha$  -308G/A, sowie zum Cathepsin D 224C/T Polymorphismus durchgeführt. Für die Literatursuche wurde die Datenbank PubMed genutzt. Es wurde jeweils das Odds Ratio (OR) und das 95%-Konfidenzintervall (95%-CI) berechnet. In Summe wurden 81 Fall-Kontroll-Studien mit insgesamt 17'881 Alzheimerpatienten und 29'850 gesunden Kontrollpersonen in die Metaanalyse eingeschlossen.

Die Ergebnisse der Analyse des IL-10 -1082G/A Polymorphismus deuten darauf hin, dass Träger des A-Allels ein erhöhtes Risiko haben, an Alzheimer zu erkranken (OR=1,20; 95%-CI=1,08-1,33 für AA+AG vs. GG). Bei allen anderen untersuchten Polymorphismen konnte kein statistisch signifikant erhöhtes Risiko nachgewiesen werden. Es scheint somit sehr wahrscheinlich, dass das Vorhandensein des A-Allels des IL-10 -1082G/A Polymorphismus einen Risikofaktor für die Erkrankung an Morbus Alzheimer darstellt.

## English Summary

Alzheimer's disease (AD) is the most frequent cause for dementia in Germany nowadays. [1] Its pathophysiology is very complex and not completely cleared yet. Different research groups found Interleukin 1 $\beta$ , Interleukin 6 and tumor necrosis factor  $\alpha$  levels in the brains of AD patients. [8][10][15]

Interleukin 10 seems to be important for the neuronal homeostasis and for the cell survival. [12] On the other hand, Cathepsin D is a lysosomal aspartic endopeptidase measured in the cerebrospinal fluid of AD patients. [17] These four cytokines and cathepsin D seem to play an important role in the pathogenesis of Alzheimer's disease in particular as several polymorphisms were already found on their genes. However, the results of several studies, which examined if these polymorphisms are correlated with an increased risk of Alzheimer's disease, are contradictorily.

Within the framework of this doctoral thesis a meta-analysis of all published studies, which examined the IL-1 $\beta$  -511C/T, IL-6 -174G/C, IL-10 -592C/A, IL-10 -1082G/A, TNF- $\alpha$  -308G/A, and the cathepsin D 224C/T polymorphism was done. The PubMed database was used for the literature research about articles concerning AD and these polymorphisms. Odds Ratio (OR) and 95% confidence intervals (95%-CI) were calculated. In total 81 case-control studies with 17 881 AD patients and 29 850 control subjects were included in this meta-analysis.

The results of the IL-10 -1082G/A polymorphism indicate that A allele carriers have an increased risk of developing Alzheimer's disease (OR=1.20; 95%-CI=1.08-1.33 for AA+AG vs. GG). For all other examined polymorphisms, no statistically relevant risk was found. There was no evidence of an association between the other five polymorphisms and AD. These results suggest that the IL-10 -1082G/A polymorphism is a potential risk factor for developing Alzheimer's disease.

## 2 Aktueller Kenntnisstand zu Alzheimer

Die Alzheimer-Erkrankung, benannt nach ihrem Erstbeschreiber Alois Alzheimer (1864 - 1915), ist die häufigste Ursache der Demenz. [1] Aktuell beläuft sich die Zahl der Demenzkranken allein in Deutschland auf über 1,4 Millionen, wovon ca. zwei Drittel Alzheimerkranke sind. Aufgrund des demographischen Wandels wird es in den nächsten Jahrzehnten zu einem erheblichen Anstieg dieser Zahlen kommen. Nach Schätzungen des statistischen Bundesamtes wird die Zahl der über 65-Jährigen bis zum Jahr 2050 von momentan 16,8 Millionen Menschen auf ungefähr 23,4 Millionen Menschen ansteigen. Dementsprechend wird es schätzungsweise auch zu einer Verdopplung der Zahl an Demenzkranken kommen, was die Gesellschaft, nicht nur in unserem Land, vor eine große Herausforderung stellen wird. [2]

### 2.1 Pathophysiologie der Alzheimer-Erkrankung

Die Pathophysiologie der Alzheimer-Erkrankung ist sehr komplex und bei Weitem noch nicht vollständig geklärt. Kennzeichen der Krankheit ist das Auftreten von Amyloidplaques und neurofibrillären Bündeln, sogenannten Tangles, im Gehirn der Patienten. Die Plaques befinden sich außerhalb der Nervenzellen, wohingegen die Tangles innerhalb der Neurone abgelagert werden. Die Plaques enthalten ein kleines Peptid, das sogenannte Amyloid  $\beta$ -Peptid ( $A\beta$ ). Durch Fehlfaltung, Präzipitation und Akkumulation dieses Moleküls kommt es zur Ausbildung von oligomeren Amyloid-Aggregaten außerhalb der Nervenzellen, welche die Amyloidkaskade induzieren.

Diese Oligomere beeinträchtigen das Kurzzeitgedächtnis und rufen die ersten Frühsymptome hervor. Werden diese Aggregate größer, kommt es zur typischen Plaquebildung, was einen Entzündungsprozess nach sich zieht. Hierdurch kommt es zur Ausbildung der neurofibrillären Tangles, die das Tau-Protein enthalten. Die Tangles haben anscheinend die Fähigkeit, die Bildung zytotoxischer Moleküle zu induzieren, was zum Absterben der umliegenden Nervenzellen führt. Der genaue Prozess hierbei ist bislang jedoch noch ungeklärt. Der ständig fortschreitende Zelltod der Neuronen führt letztendlich zu einer Abnahme des Gehirnvolumens und zu den Symptomen der Demenz. [3]

## 2.2 Symptomatik

Meist liegt der Beginn der Erkrankung zwischen dem 40. und 90. Lebensjahr, wobei sich die Krankheit jedoch überwiegend erst nach dem 65. Lebensjahr manifestiert. Die Klinik ist sehr individuell und bildet sich zudem sehr langsam aus. Man kann den Verlauf grob in vier Phasen einteilen: Die Erkrankung beginnt mit der Prädemenzphase, gefolgt vom frühen Demenzstadium, mittleren Demenzstadium und schlussendlich dem späten Demenzstadium. Gerade die Verschlechterung der Gedächtnisleistung beginnt schleichend und ist somit anfangs nur sehr schwer von einer „Altersvergesslichkeit“ zu unterscheiden.

Es werden Dinge verlegt, Namen vergessen und die Wortfindung ist gestört. Weitere Frühsymptome sind Apathie, Rückzug aus dem Bekannten- und Freundeskreis, Stimmungslabilität und häufig auch eine depressive Symptomatik. Eine Bewusstseinsstrübung tritt jedoch nicht auf. Im weiteren Verlauf kann es zu Störungen der Orientierung, des Kurz- und Langzeitgedächtnisses, sowie zu einer Verschlechterung anderer kognitiver Funktionen (Aphasie, Agnosie, Apraxie) kommen. Auch neurovegetative Veränderungen, wie beispielsweise einem geänderten Schlaf-Wach-Rhythmus, bis hin zur vollständigen Umkehr von Tag und Nacht, kommen nicht selten vor.

Im weiter fortgeschrittenen Stadium können zusätzlich auch psychotische oder neurologische Veränderungen, wie Wahnphänomene oder Sinnesstäuschungen, auftreten. Im Spätstadium der Demenz, sofern es von den Patienten erreicht wird, sind alle kognitiven Leistungen stark eingeschränkt und die Betroffenen sind bettlägerig und vollständig pflegebedürftig.[1]

## 2.3 Diagnostik

Prinzipiell ist die Diagnose der Alzheimer Erkrankung eine Ausschlussdiagnose. Zu Beginn steht sowohl die Eigen- als auch die Fremdanamnese durch eine Begleitperson oder einen Angehörigen. Die Eigenanamnese ist in manchen Fällen nur sehr eingeschränkt oder auch gar nicht möglich. Trotzdem sollte zumindest der Versuch unternommen werden.

Wenn der Patient von sich aus einen Arzt aufsucht und von Problemen berichtet, ist die Wahrscheinlichkeit, dass er an einer Demenz leidet geringer, als wenn dies durch seine Begleitung geschieht. Im Gespräch ist es, neben einer allgemeinen und vollständigen Anamnese, wichtig zu erfragen, was genau sich verändert hat, wann es das erste Mal aufgetreten ist und wie der bisherige Verlauf war. Außerdem sollte auch danach gefragt

werden, in welcher Situation die Beschwerden aufgetreten sind und wem es noch aufgefallen ist. Man sollte den Patienten auch nach seiner persönlichen Krankheitstheorie fragen.

Nach der Anamnese folgt eine körperliche Untersuchung. Während dieser ist es wichtig, den Patienten gut zu beobachten, da dies wichtige Hinweise geben kann. Des Weiteren gehört ein kognitiver Leistungstest zur Erfassung und Objektivierung kognitiver Defizite zum Untersuchungsablauf. Dieser sollte mit dem Patienten alleine und in Abwesenheit seiner Begleitperson erfolgen. Ebenso sollten die Fähigkeit der Alltagsbewältigung, sowie Verhaltensänderungen, die mit den kognitiven Leistungstest nicht erfasst werden können, mit speziellen Funktions- und Verhaltensskalen erörtert werden.

Im Anschluss an diese Untersuchungen muss eine klinische Diagnostik erfolgen. Diese beinhaltet Laboruntersuchungen, ein EKG, ein EEG und zwingend ein bildgebendes Verfahren, wie MRT oder CT. Um ausschließen zu können, dass die Demenz Folge einer anderen Erkrankung ist oder durch eventuelle Begleiterkrankungen verschlimmert werden könnte müssen die Laboruntersuchungen folgende Werte umfassen: Blutbild, Differenzialblutbild, Blutsenkung, Glukose, Elektrolyte, Cholesterin,  $\gamma$ -GT, Kreatinin, TSH basal, Vitamin B<sub>12</sub> und Folsäure. Wenn sich dabei auffällige Werte ergeben, sollten sich weitere, gezieltere Untersuchungen anschließen. Dies sollte auch geschehen, wenn der Patienten sehr jung ist oder wenn die Demenz besonders rasch fortschreitet.

Das EEG dient zur Abgrenzung zwischen einem normalen Alterungsprozess und der Alzheimer Krankheit, wobei ein normaler EEG-Befund die Diagnose Alzheimer nicht ausschließt. Die Bildgebung ist obligat in der Demenzdiagnostik. Sie soll zum einen Ursachen einer sekundären Demenzform nachweisen oder ausschließen. Zum anderen soll sie charakteristische morphologische und funktionelle Muster einer primären Demenzform zeigen. Allerdings wird die Spezifität der bildgebenden Verfahren mit zunehmendem Alter schlechter, da das Gehirn altersassoziierten Veränderungen unterliegt.

Auch für das EKG, das EEG und die Bildgebung gilt, dass bei einem auffälligen Befund eine weiterführende Diagnostik erfolgen sollte. Besteht der Verdacht auf einen Hydrozephalus, eine entzündliche oder maligne Erkrankung des zentralen Nervensystems, oder ist der Patient noch jünger als 55 Jahre sollte zusätzlich zu den bereits genannten Untersuchungen eine Liquordiagnostik erfolgen. Dabei werden unter anderem das A $\beta$ 42-Peptid und die Gesamt-Tau-Fraktion bestimmt. Da bei der Alzheimer-Erkrankung das A $\beta$ 42-Peptid in den



Amyloidplaques ausfällt und akkumuliert, ist der A $\beta$ 42-Spiegel im Liquor dementsprechend niedriger.

Bei verschiedenen Demenzformen kommt es außerdem zu einem Tau-Anstieg im Liquor. Durch Bestimmung der Gesamt-Tau-Fraktion kann man die Alzheimer-Erkrankung von leichten, altersbedingten Einschränkungen abgrenzen.

Ist durch die Anamnese, die körperliche Untersuchung und die anderweitigen Untersuchungen kein Hinweis auf eine andere Ursache der Demenz, eine Systemerkrankung oder auf Alkohol- und Substanzmissbrauch zu finden, ist die Diagnose der Alzheimer-Krankheit wahrscheinlich. Eine Diagnosesicherung ist jedoch nur postmortal durch den histopathologischen Nachweis von Amyloid  $\beta$ -positiven Plaques und neurofibrillären Tangles im Hirngewebe möglich. [1]

## 2.4 Therapie

Bis heute gibt es keine kausale Therapie der Alzheimer-Erkrankung. Trotzdem gibt es Möglichkeiten diese zumindest symptomatisch zu behandeln. Die Therapie stützt sich hierbei auf mehrere Pfeiler. Dazu gehört

- die allgemeinmedizinische Basisbehandlung,
- die medikamentöse Therapie,
- die nichtmedikamentöse Therapie und
- die Patienten- und Angehörigenberatung.

### 2.4.1 Allgemeinmedizinische Basisbehandlung

Die allgemeinmedizinische Basisbehandlung ist hierbei von besonders großer Bedeutung und bildet das Grundgerüst der gesamten Therapie. Viele leichte und auch schwere Begleiterkrankungen, wie beispielsweise Infektionskrankheiten oder Schmerzen, können die Demenz verschlechtern und bereits bestehende Einschränkungen in der Alltagsbewältigung ausweiten. Auch die Behandlung und richtige Einstellung von Risikofaktoren wie Diabetes oder arterielle Hypertonie gehören dazu. Hiermit versucht man kardiovaskulären Ereignissen vorzubeugen, die den Patienten noch weiter beeinträchtigen und seine Pflegebedürftigkeit erhöhen würden.

## 2.4.2 Medikamentöse Therapie

Die medikamentöse Therapie lässt sich unterteilen in die Behandlung mit Antidementiva und in die Behandlung mit anderen Psychopharmaka. Die Antidementiva bilden die medikamentöse Basis der Alzheimertherapie. Als Mittel der ersten Wahl werden bei leichter bis mittelschwerer Erkrankung Cholinesterase-Inhibitoren (AChEI) eingesetzt.

Bei der Alzheimer Erkrankung ist durch den massiven Untergang von Neuronen die cholinerge Übertragung gestört. Die Cholinesterase-Inhibitoren blockieren das Enzym Cholinesterase, welches normalerweise den Neurotransmitter Acetylcholin in Cholin und Azetat spaltet und dadurch inaktiviert. Durch Blockade dieses Enzyms wird weniger Acetylcholin gespalten und dessen Konzentration im synaptischen Spalt bleibt länger erhöht, wodurch ein teilweiser Ausgleich des Acetylcholinmangels erfolgt.

Bei mittelschwerer bis schwerer Symptomatik können N-Methyl-D-Aspartat-Rezeptorantagonisten (NMDA) zum Einsatz kommen. Zu diesen zählt der Wirkstoff Memantine. Dieser ist ein selektiver, nichtkompetitiver NMDA-Rezeptorantagonist. Dieses Medikament soll seine neuroprotektive Wirkung bei pathologisch erhöhter Glutamatkonzentration durch eine Blockade des NMDA-Rezeptors entfalten. Der genaue Wirkmechanismus ist jedoch noch nicht geklärt.

Zusätzlich zu den Antidementiva können andere Psychopharmaka angewendet werden. Bei schwerer chronischer Aggressivität oder psychotischer Symptomatik ist der Einsatz von Risperidon erlaubt. Hierbei handelt es sich um ein atypisches Neuroleptikum, welches als einziges momentan für den Einsatz bei Demenzkranken zugelassen ist.

Bei der Alzheimer-Demenz kommt es auch nicht selten zu einer schweren depressiven Episode. Diese sollte behandelt werden, wobei auf Serotonin-Wiederaufnahmehemmer oder Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer zurückgegriffen werden kann. Treten akute Angst- und Erregungszustände auf, können für einen begrenzten Zeitraum kurzwirksame Benzodiazepine eingesetzt werden.

## 2.4.3 Nichtmedikamentöse Therapie

Die nichtmedikamentöse Therapie zielt darauf ab, die durch die Krankheit hervorgerufenen Defizite so gut wie möglich auszugleichen. Dabei muss sehr genau darauf geachtet werden,

dass man die Betroffenen weder über- noch unterfordert. Sowohl die Überforderung, als auch die Unterforderung wirken sich schlecht auf den Zustand der Patienten aus.

Für die nichtmedikamentöse Therapie gibt es verschiedene Angriffspunkte. Die Psycho- und Soziotherapie ist nur ein Ansatz. Durch kognitive Verfahren wie Gedächtnistraining und Realitätsorientierung können in frühen Stadien der Erkrankung konkrete Alltagsfähigkeiten geschult und trainiert werden. Die Trainingseffekte sind allerdings nicht von Dauer. Biografische Methoden haben zum Ziel die langsam immer schwächer werdenden Erinnerungen an das eigene Leben so lange wie möglich aufrecht zu erhalten.

Es kommt auch oft vor, dass bei Patienten, die an Alzheimer leiden, immerzu nur die Defizite und die ständig voranschreitende Verschlechterung von Fähigkeiten im Mittelpunkt stehen. Dabei werden die Fähigkeiten, die noch vorhanden sind, völlig außer Acht gelassen. Verhaltenstherapeutische Ansätze versuchen im Gegensatz dazu, diese noch vorhandenen Möglichkeiten in den Mittelpunkt zu stellen und dadurch das Selbstvertrauen und Selbstwertgefühl der Patienten zu stärken.

Milieutheraeutische Maßnahmen konzentrieren sich darauf, das Umfeld der Patienten an ihr aktuelles Krankheitsstadium und ihren Zustand optimal anzupassen, wodurch die Selbstständigkeit der Betroffenen gefördert wird.

#### **2.4.4 Patienten- und Angehörigenberatung**

Zuletzt ist auch die Beratung und Betreuung des Patienten und seiner Angehörigen von großer Bedeutung. Dies beginnt bereits bei Diagnosestellung. Der Patient muss unbedingt über seine Diagnose, das Krankheitsbild, die Prognose, Therapiemöglichkeiten, Hilfsangebote und auch über juristische und formelle Aspekte informiert werden. Dadurch gibt man ihm die Möglichkeit, sich mit seiner Erkrankung auseinanderzusetzen und man lässt ihm ein Mitspracherecht bei der Planung der Zukunft und der Regelung seiner Angelegenheiten.

Auch die Chancen auf einen Therapieerfolg sind umso besser, je früher damit begonnen wird. Ebenso sollten auch die Angehörigen umfassend beraten werden. Vor allem sollte man ihnen zeigen, welche Arten von Hilfsangeboten es gibt, die sie sowohl geistig und körperlich, als auch zeitlich entlasten könnten. [1]

## 2.5 Zytokine und Cathepsin D

Die Klinik der Alzheimer-Erkrankung zeichnet sich durch eine fortschreitende kognitive Leistungsminderung aus. Neuropathologisch zeigt sich dies durch einen zunehmenden Verlust von Neuronen, der sich überwiegend in Hippocampus und Neokortex abspielt. Die endgültige Diagnose von Alzheimer kann jedoch nur durch den neuropathologischen Nachweis von Amyloid  $\beta$ -positiven Plaques und neurofibrillären Tangles im Hirngewebe gestellt werden. [4]

Entzündliche Prozesse spielen eine wichtige Rolle in der Pathogenese der Alzheimer-Erkrankung. Entzündungsvorgänge scheinen sozusagen das Schlüsselement der Pathophysiologie zu sein. Bestimmte Zellen des zentralen Nervensystems sind in der Lage verschiedene Entzündungsmediatoren zu produzieren. [5] Zu diesen Entzündungsmediatoren gehören unter anderem akute-Phase-Proteine, Bestandteile des aktivierten Komplementsystems und auch Zytokine. [6]

### 2.5.1 Interleukin 1 $\beta$

Interleukin 1 $\beta$  gehört zur Interleukin-1 Familie und im weiteren Sinne zu den Zytokinen. Es wurde in den 1970er Jahren zum ersten Mal als Lymphozyten-aktivierender Faktor (LAF) beschrieben. Sein Gen liegt auf dem langen Arm von Chromosom 2 (2q14). IL-1 $\beta$  wird als inaktives precursor Molekül mit einer Molekülmasse von 31kDa synthetisiert, genannt ProIL-1 $\beta$ .

Durch das Enzym Caspase-1, auch interleukin-1beta-converting enzyme (ICE) genannt, wird aus dem inaktiven ProIL-1 $\beta$  das aktive IL-1 $\beta$ , welches eine Molekülmasse von 17,5kDa hat. Es wird von vielen verschiedenen Zellarten synthetisiert, darunter hauptsächlich Monozyten, aber auch Makrophagen und dendritische Zellen. [7] Im zentralen Nervensystem wird es überwiegend von Astrozyten, Mikrogliazellen und Neuronen produziert. [8] Seine Expression und Funktion wird durch ein sehr komplexes System aus IL-1 Familienmitgliedern und deren Rezeptoren reguliert.

IL-1 $\beta$  gilt als proinflammatorisches Zytokin und hat viele verschiedene Funktionen. Es stimuliert unter anderem die T-Lymphozyten und regt die B-Zell-Proliferation an. Außerdem stimuliert es das Wachstum von Fibroblasten und die Produktion anderer Zytokine und Entzündungsmediatoren. Dies sind nur einige von vielen Aufgaben. [7]

IL-1 $\beta$  induziert verschiedene Signalwege. Es konnte gezeigt werden, dass es durch den Einfluss des von Astrozyten produzierten IL-1 $\beta$  zu einer erhöhten Produktion von Amyloid-Precursor-Proteinen (APP) und A $\beta$  durch die Neurone kommen kann. Außerdem konnten einige Studien nachweisen, dass IL-1 $\beta$  die Phosphorylierung des Tau-Proteins und in Folge dessen die Bildung von neurofibrillären Tangles beeinflussen kann. [8]

Auf dem IL-1 $\beta$  Gen gibt es verschiedene Polymorphismen. Darunter einen an Position -511 der Promoter Region. [7] Da das Interleukin 1 $\beta$  im Serum, Liquor und auch im Gehirn von Alzheimerpatienten nachgewiesen werden konnte, sind diese Polymorphismen besonders von Bedeutung und es stellt sich die Frage, ob sie einen Einfluss auf die Pathophysiologie der Erkrankung haben. [8]

## 2.5.2 Interleukin 6

Interleukin 6 (IL-6) gehört ebenfalls zur Gruppe der Zytokine. Das IL-6 Gen ist auf dem kurzen Arm von Chromosom 7 (7p21) lokalisiert. [5] In dessen Promoterregion können verschiedene Polymorphismen vorkommen. Einer dieser Polymorphismen ist der -174C/G Single Nucleotid Polymorphism (SNP), welcher die Transkription und den IL-6 Plasmalevel beeinflusst. [9]

IL-6 wird von verschiedenen Zellarten produziert und hat sowohl pro- als auch antiinflammatorische Eigenschaften. Des Weiteren kann seine Wirkung auch dazu führen, dass sich akute-Phase-Proteine in den Amyloidplaques ablagern. Außerdem steht es in Zusammenhang mit einer erhöhten APP-Synthese. [6]

Im Rahmen einer Studie von Hüll et al. konnte IL-6 in den Amyloidplaques im Gehirn von Alzheimer Patienten nachgewiesen werden. In den Amyloidplaques aus den Gehirnen der gesunden Kontrollgruppe konnte man dagegen kein IL-6 nachweisen. Des Weiteren fand diese Studie heraus, dass die mit IL-6 zusammenhängenden Vorgänge in der Pathophysiologie der Erkrankung sehr früh auftreten und der Neurodegeneration vorausgehen. IL-6 scheint also eine zentrale Rolle in der Pathogenese des Morbus Alzheimer zu spielen. [10] Aus diesen Gründen ist es naheliegend, dass Polymorphismen in der Promotorregion des IL-6 Gens einen Einfluss auf das Erkrankungsrisiko haben könnten.

### 2.5.3 Interleukin 10

Interleukin 10 (IL-10), das von nahezu allen Zellen des Immunsystems produziert werden kann, ist ein immunmodulatorisches Zytokin. [11] Es gehört, zusammen mit dem Tumor Growth Factor  $\beta$ , zu den beiden antiinflammatorischen Zytokinen. Diese antiinflammatorische Wirkung wird auf vielfältige Weise entfaltet.

Zum einen ist es in der Lage sowohl die Wirkungen der T-Helferzellen vom Typ 1 als auch die der Helferzellen vom Typ 2 zu mindern. Zum anderen unterdrückt es auch die Zytokinsynthese. Des Weiteren kann es die Cyclooxygenase-2 Induktion, die NO-, sowie die IgE Produktion unterdrücken. Außerdem beeinflusst IL-10 die Interferon- $\gamma$  Produktion und sowohl die Phagozytose in Monozyten als auch deren Differenzierung. Auch die Mastzell- und Thymozytenproliferation kann durch IL-10 induziert werden, um nur einige von vielen anti-inflammatorischen Wirkungen des Interleukin 10 zu nennen. [13]

Man nimmt an, dass Interleukin 10 durch diese antiinflammatorische Wirkung eine wichtige Rolle für das Überleben von Neuronen und Gliazellen spielt. Das IL-10 Gen liegt auf dem langen Arm von Chromosom 1 (1q31-32). In seiner Promoter Region wurden bereits einige Polymorphismen entdeckt. Darunter auch der -1082G/A Polymorphismus und der -592C/A Polymorphismus. [12] Da IL-10 anscheinend für die neuronale Homöostase sehr wichtig ist, besteht die Möglichkeit, dass diese Polymorphismen das Risiko an Alzheimer zu erkranken beeinflussen.

### 2.5.4 Tumornekrosefaktor $\alpha$

Der Tumornekrosefaktor  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) gehört wiederum zu den proinflammatorischen Zytokinen. Viele Zellen synthetisieren TNF- $\alpha$ , darunter Makrophagen, Monozyten, T-Zellen und natürliche Killerzellen. Seine Funktion ist die Stimulation der akuten Phase Reaktion und er reguliert die Bildung anderer proinflammatorischer Zytokine. [14] Eine weitere Wirkung des TNF- $\alpha$  ist die Steigerung der Amyloid  $\beta$  Synthese und die Hemmung der APP Sekretion.

TNF- $\alpha$  konnte, neben anderen Zytokinen, in den Gehirnen von Alzheimerpatienten nachgewiesen werden. Es ist somit ebenfalls ein Regulator der Immunantwort im zentralen Nervensystem, sowie im restlichen Körper. Das Gen für den Tumornekrosefaktor  $\alpha$  befindet sich auf dem kurzen Arm von Chromosom 6 (6p21.3) [15]

Bongioanni P. et al. fanden außerdem in einer ihrer Studien heraus, dass die T-Lymphozyten bei Alzheimerpatienten statistisch signifikant mehr TNF- $\alpha$  Rezeptoren tragen, als die T-Lymphozyten der gesunden Kontrollgruppe. [16] Dies deutet darauf hin, dass TNF- $\alpha$  möglicherweise eine wichtige Rolle in der Pathogenese der Erkrankung spielt. Polymorphismen auf seinem Genabschnitt, wie der -308G/A SNP, könnten daher einen Einfluss auf das Erkrankungsrisiko haben.

### 2.5.5 Cathepsin D

Cathepsin D (CTSD) gehört zu den lysosomalen Aspartatendopeptidasen. Das Cathepsin D Gen liegt auf dem kurzen Arm von Chromosom 11 (11p15) und umfasst insgesamt neun Exons. Synthetisiert wird es im rauen endoplasmatischen Reticulum der Zelle zunächst als Präprocathepsin D und wird erst durch Abtrennen verschiedener Signalpeptide zum biologisch aktiven Cathepsin D.

Cathepsin D ist intrazellulär in Lysosomen und Endosomen lokalisiert. Kommt es zum programmierten Zelltod, wird das Cathepsin D aus der Zelle freigesetzt. Im Zytosol kann es dann mit verschiedenen Arten von Proteinen wechselwirken. Cathepsin D scheint viele Funktionen zu haben, wobei die meisten noch nicht ausreichend gesichert sind.

Hauptaufgabe des Cathepsin D ist die Inaktivierung von Proteinen. Um proteolytisch aktiv sein zu können muss allerdings ein saurer pH vorliegen, wobei der optimale Wert zwischen drei und vier liegt. Des Weiteren schreibt man Cathepsin D sowohl eine pro-, als auch eine antiapoptotische Wirkung zu. Eine weitere Funktion ist die Aktivierung von Vorläufermolekülen zu ihrer biologisch aktiven Form. Außerdem wird angenommen, dass Cathepsin D für die Gewebserneuerung und den Alterungsprozess wichtig ist.

Zudem weisen sowohl die Amyloidplaques als auch die neurofibrillären Tangles im zentralen Nervensystem der Alzheimerpatienten eine übermäßige Cathepsin D Immunreaktivität auf. Außerdem konnte man bei Alzheimerpatienten erhöhte Cathepsin D Werte im Liquor messen. Diese Entdeckungen und Zusammenhänge deuten darauf hin, dass Cathepsin D mit der Entstehung der Alzheimer-Erkrankung in Verbindung stehen könnte. Daher sind Polymorphismen auf dem Cathepsin D Gen, insbesondere der CTSD 224C/T SNP, von besonderem Interesse.[17][18]

## 3 Metaanalyse: Material und Methodik

### 3.1 Arbeitshypothese und Fragestellung

Entzündliche Prozesse spielen scheinbar eine wichtige Rolle in der Pathogenese der Alzheimer-Erkrankung. Insbesondere IL-1 $\beta$ , IL-6 und TNF- $\alpha$  konnten vermehrt in den Gehirnen von Alzheimerpatienten nachgewiesen werden. Im Liquor der Patienten konnte man dagegen einen erhöhten Cathepsin D Spiegel messen. Auch das IL-10 scheint eine wichtige Rolle in der neuronalen Homöostase zu spielen. Auf dem Genabschnitt jeder dieser Moleküle wurden verschiedene Polymorphismen entdeckt. Von besonderem Interesse waren hierbei der IL-1 $\beta$  -511C/T, IL-6 -174G/C, IL-10 -592C/A, IL-10 -1082G/A, TNF- $\alpha$  -308G/A, sowie der Cathepsin D 224C/T Polymorphismus. [8][10][12][15][17]

Zahlreiche Studien haben den Einfluss dieser Polymorphismen auf das Erkrankungsrisiko für Alzheimer untersucht. Dabei kamen sie jedoch zu widersprüchlichen Ergebnissen. Dies kann verschiedene Ursachen haben. Es kann einerseits an den unterschiedlich großen Fallzahlen liegen. Andererseits können auch die oft verschiedenen Definitionen von Fall- und Kontrollgruppe die Ursache sein oder eine weitere Aufteilung der Gruppen in diverse Untergruppen. Des Weiteren können die gegensätzlichen Ergebnisse auch auf Grund von geographischen Unterschieden und Besonderheiten entstanden sein.

Deshalb wäre es von Interesse all diese Studien in einer Metaanalyse zusammenzufassen, um ein Gesamtergebnis aller Studien zu erhalten. Diese Übersicht könnte zeigen, ob wirklich ein Zusammenhang zwischen den jeweiligen Polymorphismen und der Erkrankung vorliegt oder ob es diesen nicht gibt. Auch eventuell vorliegende Besonderheiten, könnten durch so eine Zusammenfassung erfasst werden. Ziel dieser Arbeit ist es somit, alle veröffentlichten Studien, die den Einfluss dieser sechs Polymorphismen auf die Alzheimer-Erkrankung untersuchen, zu finden und sie in Metaanalysen zusammenzufassen.

### 3.2 Datensuche

Die Literaturrecherche erfolgte computerbasiert über die Literatur -Datenbank PubMed. Dabei wurde im ersten Schritt nach Studien gesucht, die den Einfluss der Polymorphismen IL-1 $\beta$  -511C/T, IL-6 -174G/C, IL-10 -592C/A, IL-10 -1082G/A, TNF- $\alpha$  -308G/A, sowie Cathepsin D 224C/T im Genom auf die Prädisposition für die Alzheimer-Erkrankung untersuchen. Für die Suche wurden die Begriffe „alzheimer's disease“, „polymorphism“,



„predisposition“ „IL-1 $\beta$ “ „IL-6“, „IL-10“, „TNF- $\alpha$ “, „cathepsin D“ und verschiedene Kombinationen aus diesen verwendet. Es wurde nach allen Studien gesucht, die bis Juni 2014 veröffentlicht worden sind. Die letzte Aktualisierung erfolgte am 19.06.2014. Auch alle in den Artikeln erwähnten Referenzen wurden manuell auf passende Studien durchsucht.

Die erste Suche ergab 146 in Frage kommenden Studien, wovon 27 auf den IL-1 $\beta$  -511C/T, 27 auf den IL-6 -174G/C, 17 auf den IL-10 -592C/A, 22 auf den IL-10 -1082G/A, 28 auf den TNF- $\alpha$  -308G/A und 25 auf den Cathepsin D 224C/T SNP entfielen.

Alle Studien wurden vollständig gelesen, um festzustellen, ob sie für die Metaanalyse geeignet sind. Anschließend wurden alle Studien, bei denen es sich nicht um Primärstudien handelte, ausgeschlossen. In die Metaanalyse wurden letztendlich nur Fall-Kontroll-Studien eingeschlossen, die den Einfluss einer dieser Polymorphismen auf das Auftreten der Alzheimer-Erkrankung untersuchten, deren Volltexte verfügbar waren und die ihre Originaldaten über die Verteilung der Genotypen in beiden Gruppen veröffentlicht hatten.

Ausgeschlossen wurden Zusammenfassungen, Reviews und doppelte Veröffentlichungen. Studien und Artikel, die keine oder nur unvollständige Daten bereitstellten, sowie alle Studien, deren Gesamtfallzahl kleiner 100 war wurden ebenfalls nicht in die Metaanalyse aufgenommen. Fünf weitere Studien wurden ausgeschlossen, da es sich bei drei um prospektive Studien handelte und zwei Arbeiten nicht in Englisch verfasst waren.

Dadurch wurden insgesamt 81 Studien erfasst, wobei die Metaanalyse für den IL-1 $\beta$  -511C/T Polymorphismus 14 Studien beinhaltet, die Analyse für den IL-6 -174G/C Polymorphismus 14 Studien und die Analyse für den IL-10 -592C/A Polymorphismus sieben Studien. Auf den IL-10 -1082G/A Polymorphismus entfallen elf Studien, auf den TNF- $\alpha$  -308G/A Polymorphismus 16 Studien und die Analyse für den Cathepsin D 224C/T Polymorphismus umfasst 19 Studien.

Den Studien wurden folgende Informationen entnommen: Studiendesign, Autoren, Jahr der Veröffentlichung, Land, Abstammung der Studienteilnehmer, Zahl der Teilnehmer in den Fall- und Kontrollgruppen, mittleres Alter der Probanden, sowie der Anteil der weiblichen Teilnehmer in den jeweiligen Gruppen, Diagnosekriterien und Häufigkeit der einzelnen Genotypen.

### 3.3 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte mit dem Computerprogramm Review Manager (RevMan) Version 5.2 (Copenhagen, The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, 2012).

Wenn die Studien mehrere Arten der Demenz oder zusätzlich andere neurologische oder psychiatrische Erkrankungen untersucht hatten, wurden nur die Daten der Alzheimergruppe und der Kontrollgruppe erfasst. Sind in den Primärstudien die Alzheimerfälle weiter in Untergruppen wie beispielsweise „late onset alzheimer’s disease“ (LOAD) und „early onset alzheimer’s disease“ (EOAD) unterteilt, so wurden sie für die Auswertung zu einer Gruppe zusammengefasst.

Die Daten wurden als Dichotomus präsentiert, wobei das Odds Ratio ein Konfidenzintervall von 95% hat. Es wurde das Fixed Effect Model genutzt, sofern Cochran’s Q-Test einen p-Wert größer 0,05 ergab. Lag der Wert unter 0,05 wurde auf das Random Effects Model zurückgegriffen.

Für jeden Polymorphismus wurden das dominante und das rezessive Modell analysiert. Im Falle des IL-1 $\beta$  -511C/T SNP war das TT + CT vs. CC (dominantes Modell) und TT vs. CT + CC (rezessives Modell). Beim IL-6 -174G/C Polymorphismus wurden CC + GC vs. GG (dominantes Modell) und CC vs. GC + GG (rezessives Modell) und beim IL-10 -592A/C Polymorphismus AA + AC vs. CC (dominantes Modell) und AA vs. AC + CC (rezessives Modell) analysiert.

Die Metaanalyse zum IL-10 -1082G/A Polymorphismus untersuchte AA + AG vs. GG (dominantes Modell) und AA vs. AG + GG (rezessives Modell). Die Analyse zum TNF- $\alpha$  -308G/A Polymorphismus untersuchte AA + GA vs. GG (dominantes Modell) und AA vs. GA + GG (rezessives Modell) und die zum Cathepsin D 224C/T Polymorphismus analysierte TT + CT vs. CC (dominantes Modell), sowie TT vs. CT + CC (rezessives Modell).

Die Ergebnisse der Metaanalysen werden in Form von Forest Plots dargestellt. Außerdem wurden zu allen Analysen Funnel Plots konstruiert und der Egger Test durchgeführt um einen eventuell vorliegenden Publication Bias erkennen zu können. Die Konstruktion der Funnel Plots und die Durchführung des Egger Tests erfolgte mit dem Computerprogramm StatsDirect statistical software Version 2.7.9.

## 4 Metaanalyse: Ergebnisse

### 4.1 IL-1 $\beta$ -511C/T Polymorphismus

Es wurden 14 Studien aus 11 verschiedenen Ländern mit insgesamt 2581 Fällen und 2671 Kontrollen erfasst. Abbildung 1 verdeutlicht in Form eines Flow-Charts den Ablauf der Literaturrecherche. Tabelle 1 zeigt die Charakteristika der einzelnen Studien.

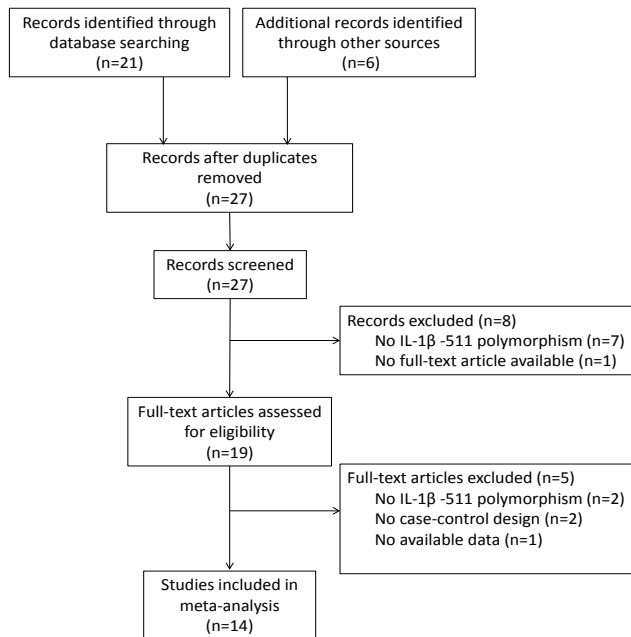


Abbildung 1: Flow Chart zum IL-1 $\beta$  -511C/T Polymorphismus

Alle Arbeiten weisen ein Fall-Kontroll-Design auf. Sechs der 14 Studien stammen aus Europa, fünf Studien stammen aus Asien, eine aus Australien und zwei aus Amerika. Die Zahl der Studienteilnehmer variiert zwischen den einzelnen Studien und liegt in der kleinsten Studie bei 149 und in der größten Studie bei 622. Das mittlere Alter der Studienteilnehmer in den Alzheimergruppen liegt zwischen 66,9 Jahren und 80,9 Jahren, wurde jedoch in zwei Studien nicht angegeben. Der Anteil der weiblichen Patienten in diesen Gruppen liegt zwischen 42,1% und 75%, wobei diese Angaben ebenfalls in zwei Arbeiten fehlten. Das mittlere Alter der Studienteilnehmer in den Kontrollgruppen variiert zwischen 67,4 Jahren und 83,9 Jahren. Auch hier fehlten diese Angaben in zwei Studien. Der Anteil der weiblichen Studienteilnehmer lag in diesen Gruppen zwischen 38,5% und 76%, wobei hier die Angaben sogar in drei Studien fehlten.

13 Studien verwendeten die Kriterien des „National Institute for Neurological and Communicative Disorders and Stroke“ und der „Alzheimer’s Disease and Related Disorders Association“ (NINCDS-ADRDA) zur Diagnose der Alzheimer-Erkrankung. Eine Studie nutzte teilweise Material bereits verstorbener Patienten und konnte daher zusätzlich einen neuropathologischen Nachweis der Krankheit verwenden. Zwei Studien benutzten ferner das „Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders IV“ (DSM-IV) und eine Studie machte keine Angaben zu ihren Diagnosekriterien. Die „minor allele frequency“ wurde nur in der Studie von Payão SL et al. [29] mit 0,441 angegeben. Die anderen 13 Studien machten dazu keine Angaben.

Seripa D et al. [28] untersuchten zeitgleich zwei verschiedene Populationen unabhängig voneinander. Es handelt sich hierbei um eine italienische und eine US-amerikanische Population. Auf Grund dessen wurden sie auch wie zwei eigenständige Studien gewertet.

Abbildung 2 zeigt die Metaanalyse des dominanten Modells (TT+CT vs. CC). Es wurde das Fixed Effect Model verwendet. Das Odds Ratio liegt hier bei 0,95 (95%-CI, 0,84-1,06). In der Analyse des rezessiven Modells (TT vs. CT+CC) (Abbildung 3) wurde dagegen mit einem Random Effects Model gearbeitet. Diese ergab ein Odds Ratio von 0,94 (95%-CI, 0,75-1,17). Somit liegt in keiner der beiden Analysen ein statistisch signifikantes Ergebnis vor.

Um einen eventuell vorliegenden Publication Bias ausschließen zu können, wurde für beide Vergleiche jeweils ein Funnel Plot konstruiert (Abbildung 4, Abbildung 5). Beide Funnel Plots zeigen eine symmetrische und gleichmäßige Verteilung. Die Durchführung des Egger Tests ergab für das dominante Modell einen Wert von  $p=0,0957$ . Für das rezessive Modell lag der Wert bei  $p=0,5265$ . Somit kann davon ausgegangen werden, dass kein Publication Bias vorliegt.

Autor	Jahr	n(F)	n(K)	mittleres Alter & SD (F)	Anteil weiblich (F)	mittleres Alter & SD (K)	Anteil weiblich (K)	Diagnosekriterien	Land (Herkunft der Studienteilnehmer)	Hardy-Weinberg-Equilibrium
Déniz-Naranjo MC. et al.[19]	2008	282	312	k. A.	65,3%	k. A.	38,5%	NINCDS-ADRDA	Spanien (Kaukasier)	erfüllt
Grimaldi LME. et al.[20]	2000	317	305	66,9±9,2	63,2%	69,3±10,4	39,7%	k. A.	Italien (Italiener)	erfüllt
Hedley R. et al.[21]	2002	220	351	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	NINCDS-ADRDA	Australien (Australier)	erfüllt
Klimkowicz-Mrowiec A. et al.[22]	2009	331	219	75,8±5,5	63,9%	75,2±7,3	59,5%	NINCDS-ADRDA	Polen (Kaukasier/Osteuropäer)	erfüllt
Li XQ. et al.[23]	2004	145	181	69,4±9,4	57,2%	69,9±7,7	44,8%	NINCDS-ADRDA DSM-IV	China (Han-Chinesen)	erfüllt
Mattila KM. et al.[24]	2002	92	73	k. A.	68,5%	75,3±7,5	46,6%	NINCDS-ADRDA Neuropathologie	Finnland (Finnen)	erfüllt
Ma SL. et al.[25]	2003	90	100	77	75%	73	76%	NINCDS-ADRDA	China (Chinesen)	erfüllt
McCulley MC. et al.[26]	2004	133	156	78,5±6,6	42,1%	k. A.	k. A.	NINCDS-ADRDA	Großbritannien (Kaukasier)	erfüllt
Nishimura M. et al.[27]	2004	172	163	77,4±9,7	59,9%	75,5±9,9	61,3%	NINCDS-ADRDA	Japan (Japaner)	erfüllt
Seripa D. et al. Italy[28]	2005	225	143	75,0±7,9	68,4%	72,1±9,1	63,9%	NINCDS-ADRDA	Italien (Kaukasier)	erfüllt
Seripa D. et al. USA[28]	2005	121	93	80,9±7,6	54,0%	83,9±8,6	52,6%	NINCDS-ADRDA	USA (Kaukasier)	erfüllt
Payão SL. et al.[29]	2012	188	263	75,3±7,9	69%	71,7±8,1	67%	NINCDS-ADRDA	Brasilien	erfüllt
Wang HK. et al.[30]	2007	219	209	75,6±8,3	62,1%	71,2±6,7	46,4%	NINCDS-ADRDA	Taiwan	erfüllt
Wang WF. et al.[31]	2005	46	103	73,1±5,8	k. A.	67,4±4,8	k. A.	NINCDS-ADRDA DSM-IV	Taiwan (Chinesen)	k. A.

**Tabelle 1: Eigenschaften der Studien zum IL-1 $\beta$  -511C/T Polymorphismus; k. A. = keine Angabe; F = Fälle; K = Kontrollen; SD = Standardabweichung**

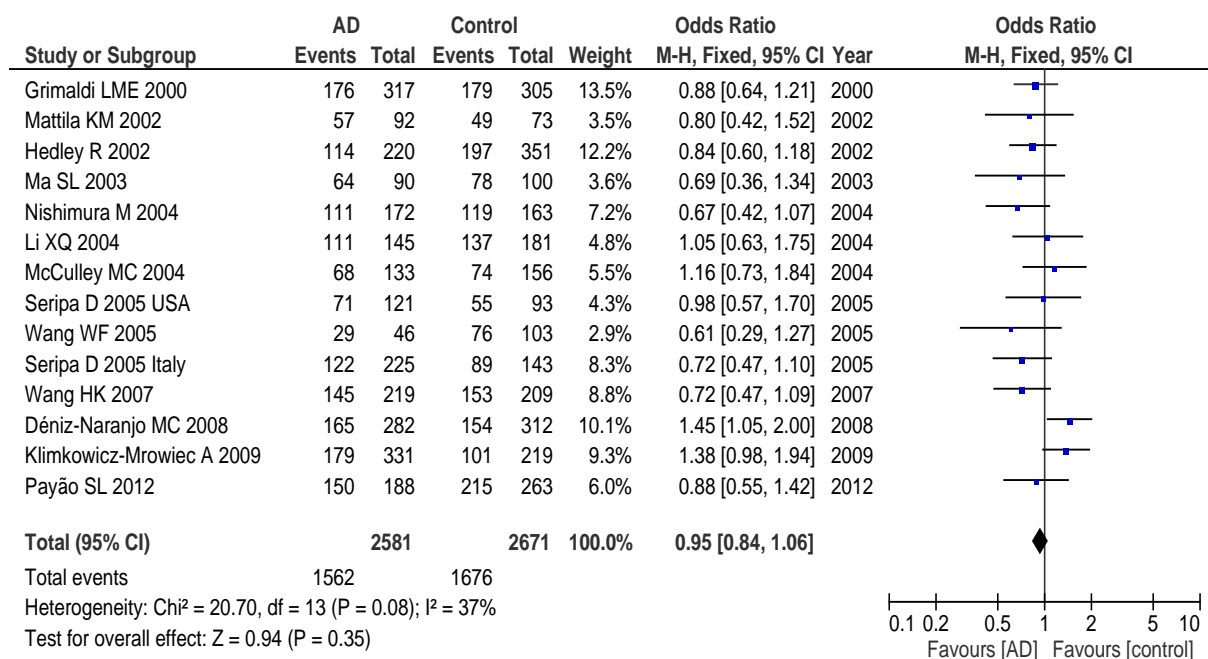


Abbildung 2: Forest Plot zum IL-1 $\beta$  -511C/T Polymorphismus (TT + CT vs. CC)

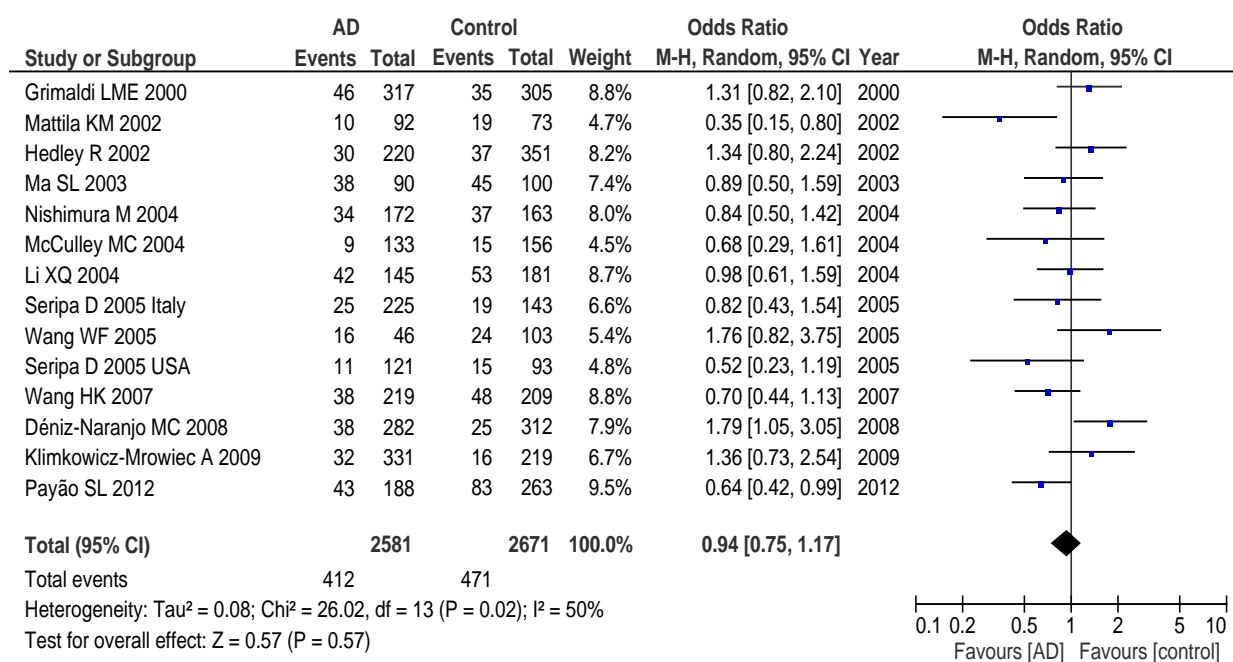


Abbildung 3: Forest Plot zum IL-1 $\beta$  -511C/T Polymorphismus (TT vs. CT + CC)

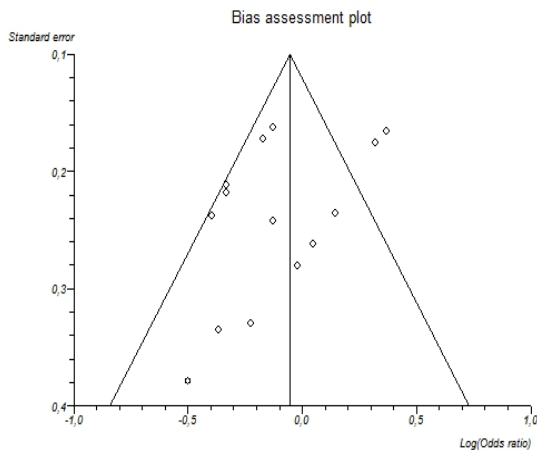


Abbildung 4: Funnel Plot zum IL-1 $\beta$  -511C/T Polymorphismus (TT + CT vs. CC)

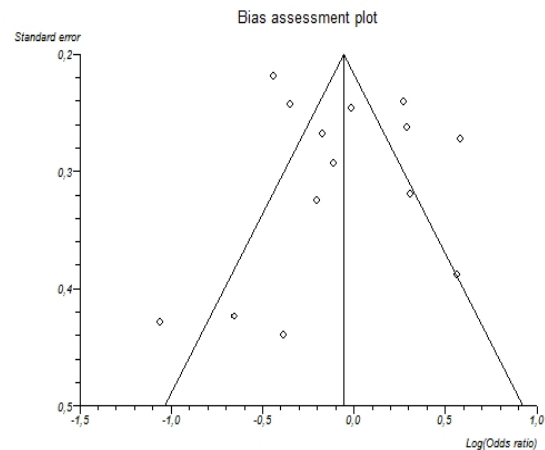


Abbildung 5: Funnel Plot zum IL-1 $\beta$  -511C/T Polymorphismus (TT vs. CT + CC)

13 der 14 Studien erfüllten das Hardy-Weinberg-Equilibrium. Wang WF et al. [31] machten dazu keine Angaben. Aufgrund dessen wurde eine Sensitivitätsanalyse mit Ausschluss dieser Studie durchgeführt (s. Anhang Abbildung 31 und Abbildung 32). Diese ergab im dominanten Modell ein Odds Ratio von 0,96 (95%-CI, 0,85-1,07) und im rezessiven Modell ein Odds Ratio von 0,91 (95%-CI, 0,73-1,13). Somit erbringt auch eine Metaanalyse ohne die Studie von Wang WF et al. kein statistisch signifikantes Ergebnis. Folglich hat auch ein Ausschluss dieser Studie von der Metaanalyse keinen signifikanten Einfluss auf das Ergebnis.

Bertram L et al. [32] untersuchten in einer familienbasierten Studie neben anderen Polymorphismen ebenfalls den Zusammenhang zwischen dem IL-1 $\beta$  -511C/T SNP und Morbus Alzheimer. Aufgrund des familienbasierten Designs wurde diese Arbeit jedoch von der Metaanalyse ausgeschlossen. In der Studie wurde die Genotypenverteilung des Interleukin 1 $\beta$  -511 Polymorphismus bei 377 von Alzheimer betroffenen Probanden und bei 297 gesunden Probanden bestimmt. Sie konnten jedoch ebenfalls keinen signifikanten Zusammenhang zwischen dem IL-1 $\beta$  -511C/T Polymorphismus und dem Risiko, an Alzheimer zu erkranken nachweisen.

## 4.2 IL-6 -174G/C Polymorphismus

Es wurden insgesamt 14 Studien aus acht verschiedenen Ländern mit 2719 Alzheimerfällen und 3469 Kontrollpersonen ausgewertet. Abbildung 6 verdeutlicht in Form eines Flow-Charts den Ablauf der Literaturrecherche.

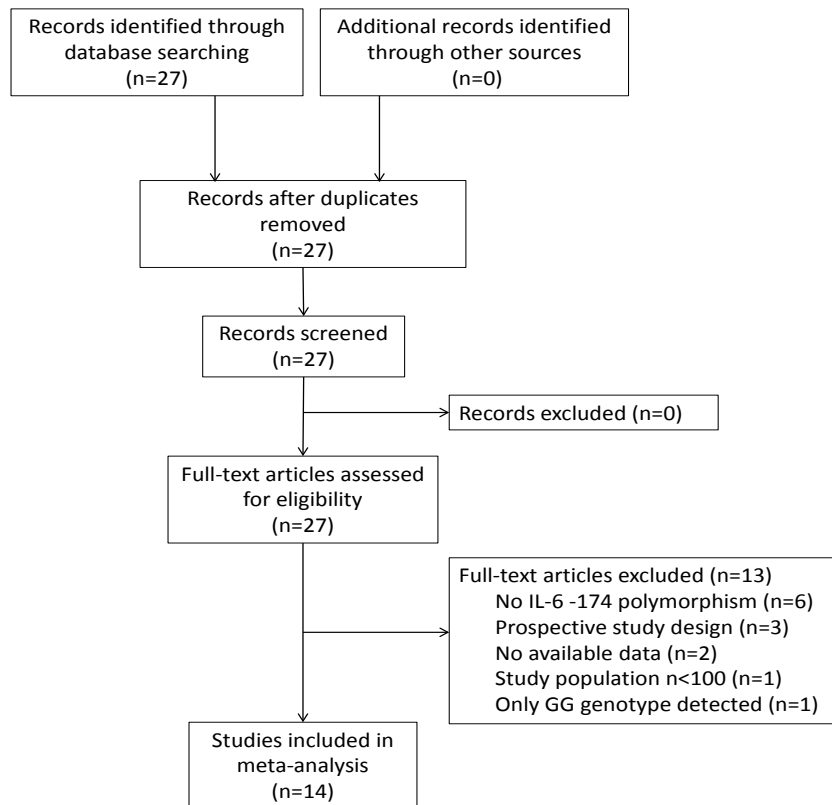


Abbildung 6: Flow Chart zum IL-6 -174G/C Polymorphismus

Die Charakteristika der einzelnen Studien sind in Tabelle 2 aufgeführt. Zwölf der 14 Studien stammen aus Europa, eine Arbeit kommt aus Amerika und eine aus Asien. Alle Arbeiten weisen ein Fall-Kontroll-Design auf. Die Zahl der Studienteilnehmer unterscheidet sich zwischen den einzelnen Studien und variiert zwischen 123 und 1246. Das mittlere Alter der Studienteilnehmer in den Alzheimergruppen liegt zwischen 66,4 Jahren und 80 Jahren, wurde jedoch in fünf Studien nicht angegeben.

Der Anteil der weiblichen Patienten liegt in diesen Gruppen zwischen 32,4% und 67,7%, wobei diese Angabe in drei Arbeiten fehlte. Das mittlere Alter der Studienteilnehmer in den Kontrollgruppen variiert zwischen 51,2 Jahren und 82 Jahren. Auch hier fehlte diese



Information in zwei Studien. Der Anteil der weiblichen Studienteilnehmer lag in den Kontrollgruppen zwischen 36,3% und 67,3%, wobei hier die Angabe in drei Studien fehlte.

Alle 14 Studien verwendeten die NINCDS-ADRDA Kriterien zur Diagnose der Alzheimer-Erkrankung. Vier Studien benutzten zusätzlich die DSM-IV Kriterien und eine Studie verwendete zusätzlich die DSM-III-R Kriterien. Die Studie von Zhang Y et al. [45] präsentierte ihre Daten nur in Prozentangaben. Diese wurden dann anhand der jeweiligen Gesamtzahlen der Fall- und Kontrollgruppe auf die entsprechenden Zahlen der Genotypenverteilung zurückgerechnet. Die „minor allele frequency“ wurde in keiner der 14 Studien angegeben.

Bei der Analyse des dominanten Modells (CC+GC vs. GG) wurde das Random Effects Model benutzt. Die Auswertung ergab ein Odds Ratio von 0,94 (95%-CI, 0,72-1,25) (Abbildung 7). Es zeigt sich somit keine statistische Signifikanz. Die Analyse des rezessiven Modells (CC vs. GC+GG) (Abbildung 8) wurde ebenfalls unter Verwendung des Random Effects Models durchgeführt und ergab ein Odds Ratio von 0,79 (95%-CI, 0,56-1,10), was ebenfalls statistisch nicht signifikant ist.

In der Studie von Bagli M et al. [34] umfasst die Kontrollgruppe nicht ausschließlich gesunde Teilnehmer, sondern besteht zum Teil auch aus Teilnehmern, die an Depressionen erkrankt sind. Da somit ein reiner Vergleich zwischen gesunden und an Alzheimer erkrankten Teilnehmern nicht möglich ist, wurde eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt. (s. Anhang Abbildung 33 und Abbildung 34). Diese zeigt, dass bei der Auswertung des dominanten Modells inklusive der Studie von Bagli M et al. das Odds Ratio bei 0,94 (95%-CI, 0,72-1,25) liegt (Abbildung 7). Schließt man diese Studie von der Analyse aus erhält man ein Odds Ratio von 0,96 (95%-CI, 0,71-1,29) (Abbildung 33). Untersucht man das rezessive Modell, liegt bei Einschluss der Studie das Odds Ratio bei 0,79 (95%-CI, 0,56-1,10) (Abbildung 8) und bei Ausschluss der Studie bei 0,77 (95%-CI, 0,54-1,10) (Abbildung 34). Die Ergebnisse zeigen somit sowohl bei Ausschluss, als auch bei Einschluss der Studie von Bagli M et al. keine statistische Signifikanz. Der Umstand, dass die Kontrollgruppe sowohl gesunde, als auch depressive Studienteilnehmer umfasst, hat somit keinen Einfluss auf das Ergebnis der Metaanalyse.

Nur neun der 14 Studien erfüllten das Hardy-Weinberg-Equilibrium. Die anderen fünf Studien machten keine Angaben dazu. Aufgrund dessen wurde eine weitere Sensitivitätsanalyse mit Ausschluss der Studien, die keine Angaben zum Hardy-Weinberg-Equilibrium machten, durchgeführt (s. Anhang Abbildung 35 und Abbildung 36). Diese Sensitivitätsanalyse ergab im dominanten Modell ein Odds Ratio von 0,83 (95%-CI, 0,60-1,16) und im rezessiven Modell ein Odds Ratio von 0,63 (95%-CI, 0,45-0,89). Somit weist auch das Ergebnis der Sensitivitätsanalyse des dominanten Modells keine statistische Signifikanz auf.

Die Analyse des rezessiven Modells zeigt nun hingegen ein statistisch signifikantes Ergebnis. Folglich hat der Ausschluss der fünf Studien zwar keinen Einfluss auf das Ergebnis der Metaanalyse des dominanten Modells, jedoch zeigt sich ein Einfluss auf das Ergebnis der Analyse des rezessiven Modells.

Autor	Jahr	n (F)	n (K)	mittleres Alter & SD (F)	Anteil weiblich (F)	mittleres Alter & SD (K)	Anteil weiblich (C)	Diagnosekriterien	Land (Herkunft der Studienteilnehmer)	Hardy-Weinberg- Equilibrium
Arosio B et al.[33]	2004	59	64	80±2	67,7%	82±2	61,5%	NINCDS- ADRDA DSM-IV	Italien	k. A.
Bagli M et al.[34]	2000	102	191	74,4±10,3	67%	70,6±11,4	52%	NINCDS- ADRDA	Deutschland	k. A.
Capurso C et al.[35]	2004	168	220	k. A.	64,3%	75,4±8,5	67,3%	NINCDS- ADRDA	Italien	erfüllt
Capurso C et al.[36]	2010	149	298	k. A.	63,8%	68,9±17,1	56,7%	NINCDS- ADRDA	Italien (Kaukasier)	erfüllt
Depboyly C et al.[37]	2004	113	108	69,8±9,1	k. A.	68,4±10,4	k. A.	NINCDS- ADRDA	Deutschland	erfüllt
Flex A et al.[38]	2014	533	713	76,6±5,8	66,2%	76,7±5,9	62,4%	NINCDS- ADRDA	Italien (Kaukasier)	erfüllt
Klimkawicz-Mrowiec A et al.[39]	2010	361	200	75,8±5,3	64,3%	75,3±7,4	59,5%	NINCDS- ADRDA	Polen (Polen)	erfüllt
Licastro F et al.[40]	2003	332	393	71±8	64,2%	76±14	48,1%	NINCDS- ADRDA DSM-IV	Italien	k. A.
Mansoori N et al.[41]	2010	74	113	66,4±9,2	32,4%	64,0±8,4	36,3%	NINCDS- ADRDA DSM-IV	Indien	k. A.
Pola R et al.[42]	2002	124	134	77,1±5,5	62,1%	76,0±6,7	53,8%	NINCDS- ADRDA	Italien (Italiener)	erfüllt
Rasmusseen L et al.[9]	2013	197	163	75,3±7,9	65,0%	71,7±8,1	66,7%	NINCDS- ADRDA DSM-IV	Brasilien (95% Europäer, 2,5% Japaner, 2,5% gemischt)	erfüllt
Shawkatova I et al.[43]	2010	50	140	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	NINCDS- ADRDA	Slowakei (Slowaken)	k. A.
Vural P et al.[44]	2009	101	138	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	NINCDS- ADRDA	Türkei	erfüllt
Zhang Y et al.[45]	2004	356	434	k. A.	60%	51,2±8,9	53%	NINCDS- ADRDA DSM-III-R	United Kingdom (Kaukasier)	erfüllt

**Tabelle 2** Eigenschaften der Studien zum IL-6 -174G/C Polymorphismus; k. A. = keine Angabe; F = Fälle; K = Kontrollen; SD = Standardabweichung

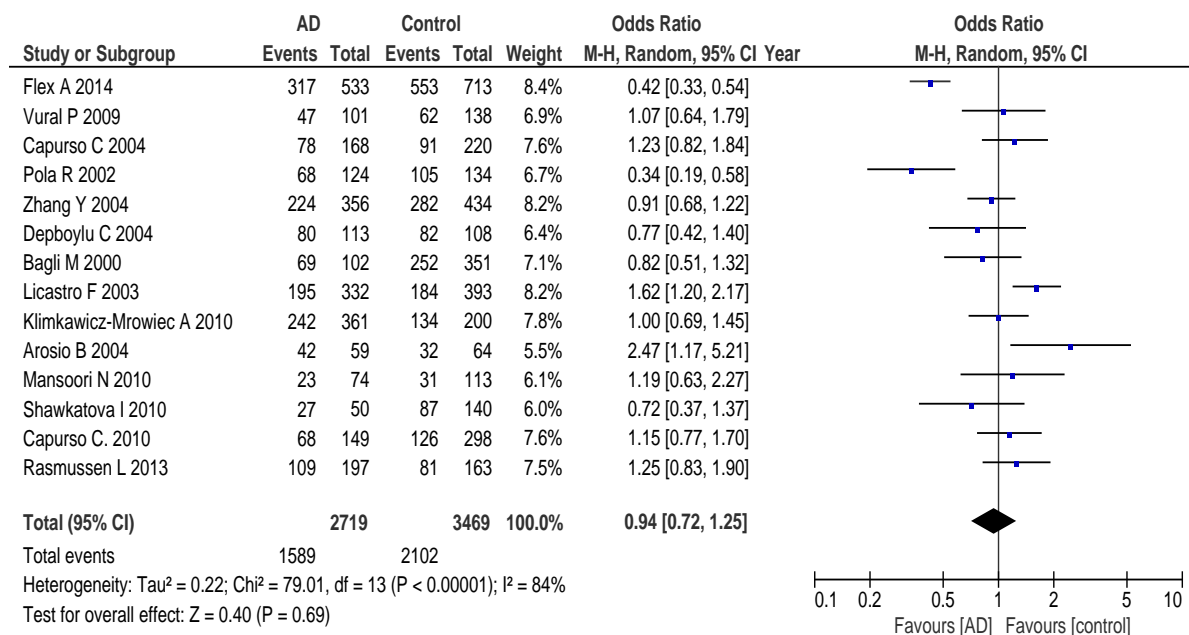


Abbildung 7: Forest Plot zum IL-6 -174G/C Polymorphismus (CC+GC vs. GG)

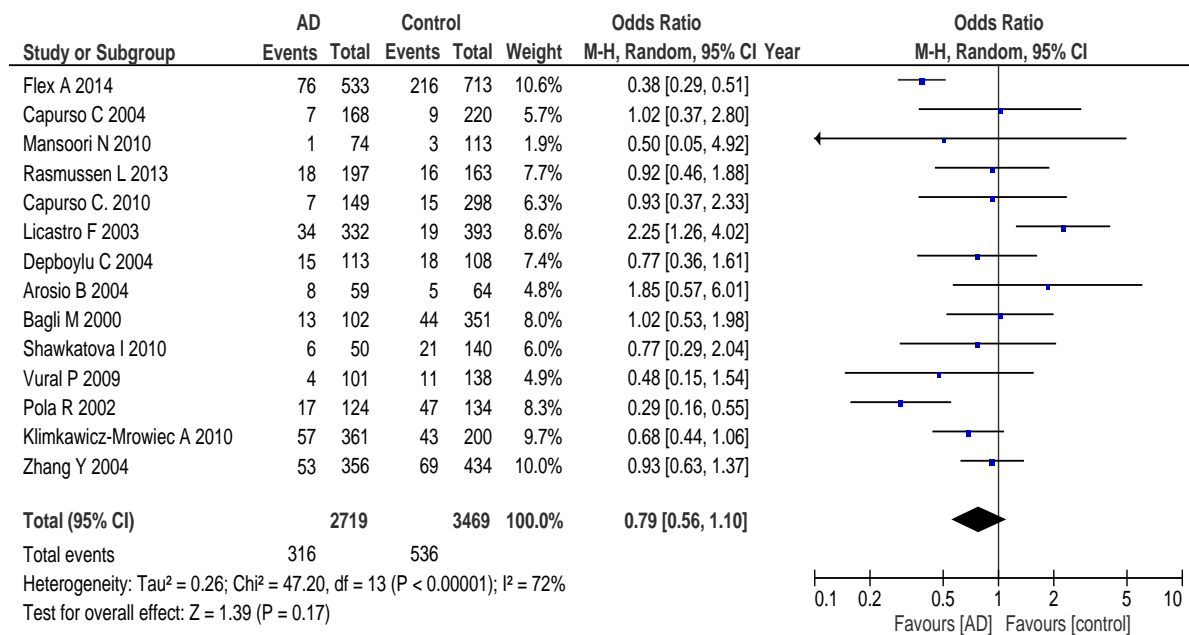


Abbildung 8: Forest Plot zum IL-6 -174G/C Polymorphismus (CC vs. GC+GG)

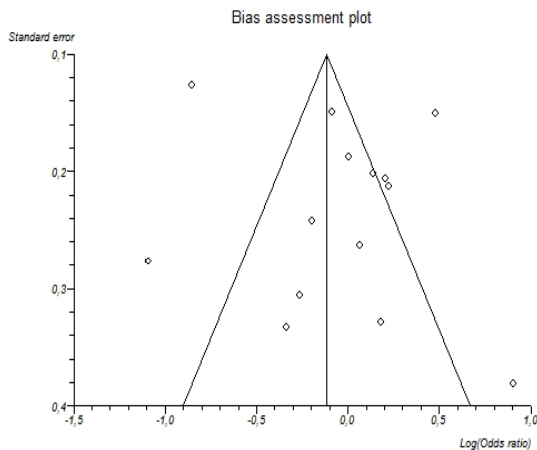


Abbildung 9: Funnel Plot für den IL-6 -174G/C Polymorphismus (CC + GC vs. GG)

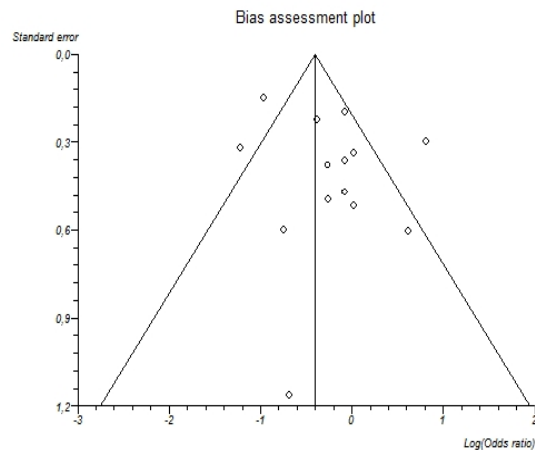


Abbildung 10: Funnel Plot für den IL-6 -174G/C Polymorphismus (CC vs. GC+GG)

Auch für den IL-6 -174G/C Polymorphismus wurden Funnel Plots konstruiert um eventuell vorhandene Publication Bias aufzudecken (Abbildung 9, Abbildung 10). Die Durchführung des Egger Tests ergab für das dominante Modell einen Wert von  $p=0,4062$ . Für das rezessive Modell lag der Wert bei  $p=0,1942$ . Somit kann davon ausgegangen werden, dass kein Publication Bias vorliegt.

Die Fall-Kontroll-Studie von He M et al. [46] untersuchte ebenfalls den Einfluss des -174G/C SNP auf die Entwicklung einer Alzheimer-Erkrankung unter Han-Chinesen. Es wurden 318 an Alzheimer erkrankte Han-Chinesen und 324 gesunde Kontrollen auf ihre Genotypen untersucht. Dabei stellte sich heraus, dass sämtliche 642 Studienteilnehmer den Genotyp GG hatten und keiner der Untersuchten den GC oder CC Genotyp trug. Diese Verteilung kann vom Statistikprogramm Revman nicht ausgewertet werden und ist somit weder in den Forest Plots noch in den Funnel Plots aufgeführt.

### 4.3 IL-10 -592C/A Polymorphismus

Die Metaanalyse umfasst sieben Studien aus sechs verschiedenen Ländern mit insgesamt 1084 Fällen und 1225 Kontrollen. Abbildung 11 verdeutlicht in Form eines Flow-Charts den Ablauf der Literaturrecherche.

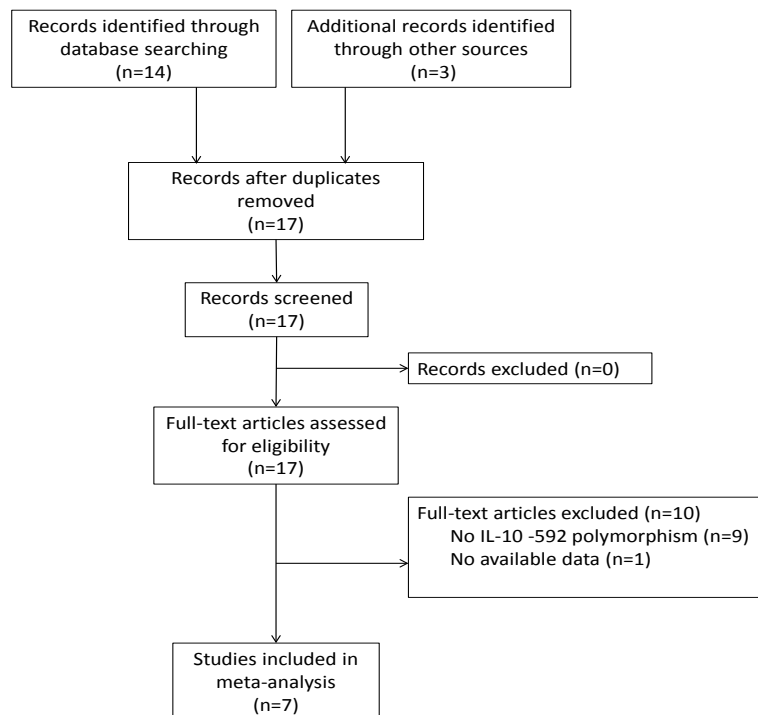


Abbildung 11: Flow Chart zum IL-10 -592C/A Polymorphismus

Die Studieneigenschaften werden in Tabelle 3 dargestellt. Alle Studien weisen ein Fall-Kontroll-Design auf. Vier der sieben Studien stammen aus Europa, zwei aus Asien und eine aus Nordamerika. Die Zahl der Studienteilnehmer unterscheidet sich zwischen den einzelnen Studien und variiert zwischen 190 und 612. Das mittlere Alter der Patienten in den Alzheimergruppen liegt zwischen 77,4 Jahren und 81,2 Jahren, wurde jedoch in vier Studien nicht angegeben.

Der Anteil der weiblichen Patienten in diesen Gruppen liegt zwischen 59,9% und 78%, wobei diese Angabe in drei Arbeiten fehlte. Das mittlere Alter der Studienteilnehmer in den Kontrollgruppen variiert zwischen 71,2 Jahren und 79,7 Jahren. Auch hier fehlte diese Angabe in drei Studien. Der Anteil der weiblichen Studienteilnehmer lag in den Kontrollgruppen zwischen 48,9% und 75%. Diese Information fehlte ebenfalls in drei Studien.

Sechs der sieben Studien verwendeten die Kriterien des „National Institute for Neurological and Communicative Disorders and Stroke“ und der „Alzheimer’s Disease and Related Disorders Association“ (NINCDS-ADRDA) zur Diagnose der Alzheimer-Erkrankung. Zwei dieser sechs Arbeiten nutzten zusätzlich die DSM Kriterien. Eine Studie benutzte ausschließlich neuropathologische Untersuchungen zur Diagnosestellung. Die „minor allele frequency“ wurde in keiner der sieben Studien angegeben.

Abbildung 12 zeigt die Analyse des dominanten Modells (AA+AC vs. CC). Es wurde das Random Effects Model mit einem 95% Konfidenzintervall verwendet. Dabei ergab die Auswertung ein Odds Ratio von 0,98 (95%-CI, 0,65-1,48). Es liegt somit keine statistische Signifikanz vor. Dem gegenüber zeigt Abbildung 13 die Metaanalyse des rezessiven Modells (AA vs. AC+CC). Auch hier wurde das Random Effects Model mit einem 95% Konfidenzintervall eingesetzt. Das Odds Ratio liegt in dieser Analyse bei 1,02 (95%-CI, 0,67-1,55) und ist somit ebenfalls nicht statistisch signifikant.

Es wurden zu beiden Analysen Funnel Plots konstruiert um ein Publication Bias auszuschließen. Diese sind in Abbildung 14 und Abbildung 15 dargestellt. Beide Abbildungen zeigen eine relativ symmetrische Verteilung. Die Durchführung des Egger Tests ergab für das dominante Modell einen Wert von  $p=0,661$ . Für das rezessive Modell lag der Wert bei  $p=0,526$ . Daher ist das Vorhandensein eines Publication Bias unwahrscheinlich.

Nur vier der sieben Studien erfüllten das Hardy-Weinberg-Equilibrium. Die anderen drei Studien machten keine Angaben dazu. Aufgrund dessen wurde eine Sensitivitätsanalyse mit Ausschluss der Studien, die keine Angaben zum Hardy-Weinberg-Equilibrium machten, durchgeführt (s. Anhang Abbildung 37 und Abbildung 38). Diese Sensitivitätsanalyse ergab im dominanten Modell ein Odds Ratio von 0,72 (95%-CI, 0,54-0,95) und im rezessiven Modell ein Odds Ratio von 0,81 (95%-CI, 0,48-1,36). Somit weist auch das Ergebnis der Sensitivitätsanalyse des rezessiven Modells keine statistische Signifikanz auf.

Die Analyse des dominanten Modells zeigt nun hingegen ein statistisch signifikantes Ergebnis. Folglich hat der Ausschluss der fünf Studien zwar keinen Einfluss auf das Ergebnis der Metaanalyse des rezessiven Modells, jedoch zeigt sich ein Einfluss auf das Ergebnis der Analyse des dominanten Modells.

Autor	Jahr	n(F)	n(K)	mittleres Alter & SD (F)	Anteil weiblich (F)	mittleres Alter & SD (K)	Anteil weiblich (C)	Diagnosekriterien	Land (Herkunft der Studienteilnehmer)	Hardy-Weinberg- Equilibrium
Culpan D et al.[47]	2006	160	92	81,2±7,3	65,0%	79,7±7,5	48,9%	Neuropathologie	UK	erfüllt
Lio D et al.[48]	2003	132	213	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	NINCDS- ADRDA DSM	Italien	k. A.
Ma SL et al.[49]	2005	95	117	77,6±5,8	78%	73±6,8	75%	NINCDS- ADRDA	China (Chinesen)	erfüllt
Nishimura M et al.[27]	2004	172	163	77,4±9,7	59,9%	75,5±9,9	61,3%	NINCDS- ADRDA	Japan (Japaner)	erfüllt
Ramos EM et al.[50]	2006	265	347	k. A.	62,3%	k. A.	62,8%	NINCDS- ADRDA DSM-III-R	USA	k. A.
Scassellati C et al.[51]	2004	215	153	k. A.	k. A.	71,2±8,0	k. A.	NINCDS- ADRDA	Italien (Kaukasier)	erfüllt
Shawkatova I et al.[43]	2010	50	140	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	NINCDS- ADRDA	Slowakei (Slowaken)	k. A.

**Tabelle 3: Eigenschaften der Studien zum IL-10 -592C/A Polymorphismus; k. A. = keine Angabe; F = Fälle; K = Kontrollen; SD = Standardabweichung**



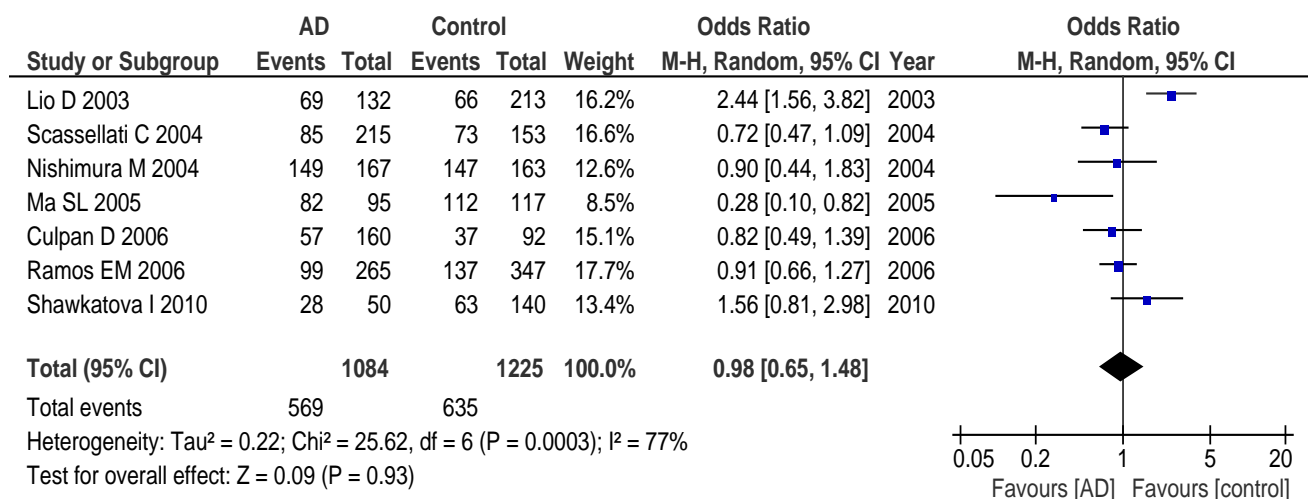


Abbildung 12: Forest Plot zum IL-10 -592C/A Polymorphismus (AA+AC vs. CC)

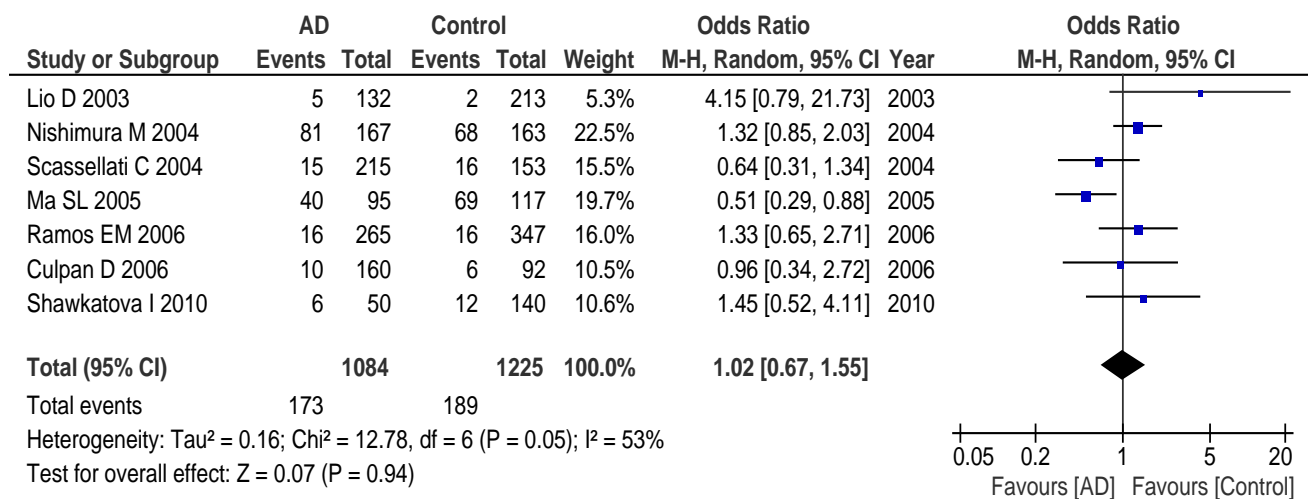


Abbildung 13: Forest Plot zum IL-10 -592C/A Polymorphismus (AA vs. AC+CC)

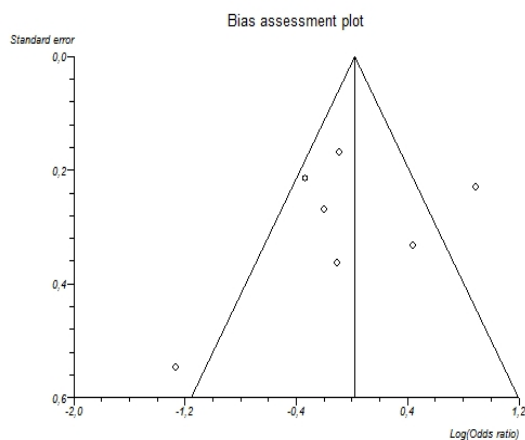


Abbildung 14: Funnel Plot zum IL-10 -592C/A Polymorphismus (AA+AC vs. CC)

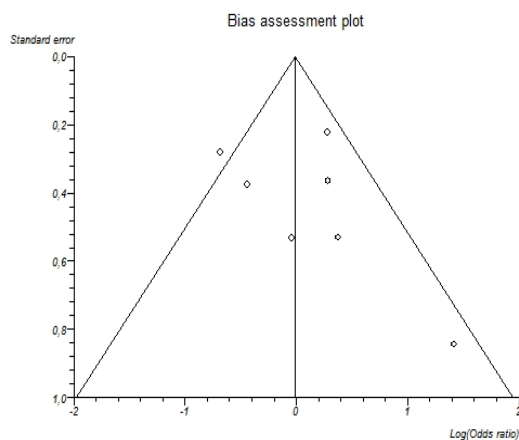


Abbildung 15: Funnel Plot zum IL-10 -592C/A Polymorphismus (AA vs. AC+CC)

## 4.4 IL-10 -1082G/A Polymorphismus

Die Metaanalyse zum IL-10 -1082G/A Polymorphismus umfasst elf Studien, deren Eigenschaften in Tabelle 4 dargestellt werden. Abbildung 16 verdeutlicht in Form eines Flow-Charts den Ablauf der Literaturrecherche.

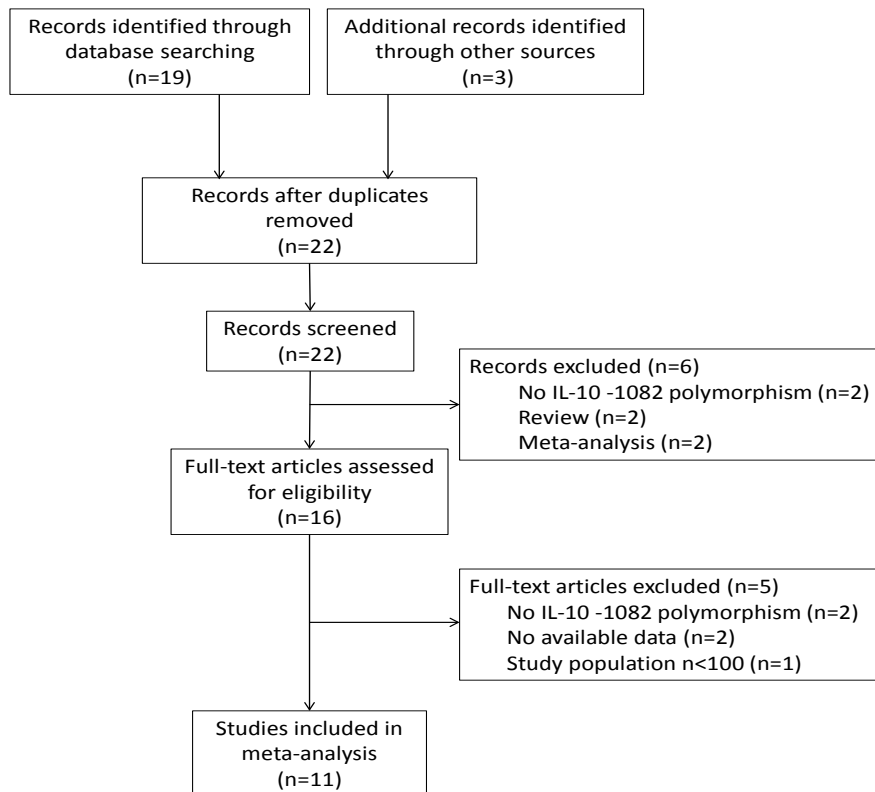


Abbildung 16: Flow Chart zum IL-10 -1082G/A Polymorphismus

Es wurden 3160 Fälle und 7747 Kontrollen aus insgesamt zehn verschiedenen Ländern analysiert. Alle Studien weisen ein Fall-Kontroll-Design auf. Von den elf Studien wurden acht in Europa, eine in Asien, eine in Nordamerika und eine in Südamerika durchgeführt. Die Zahl der Studienteilnehmer unterscheidet sich zwischen den einzelnen Studien und variiert zwischen 123 und 7791 Teilnehmern. Das mittlere Alter der Studienteilnehmer in den Alzheimergruppen liegt zwischen 75,1 Jahren und 81,2 Jahren, wurde jedoch in sechs Studien nicht angegeben.

Der Anteil der weiblichen Patienten liegt in diesen Gruppen zwischen 62,3% und 78%, wobei diese Angabe in vier Arbeiten fehlte. Das mittlere Alter der Studienteilnehmer in den

Kontrollgruppen variiert zwischen 71,2 Jahren und 82 Jahren. Auch hier fehlte diese Angabe in fünf Studien. Der Anteil der weiblichen Studienteilnehmer lag in den Kontrollgruppen zwischen 48,9% und 75%, wobei hier diese Information in vier Studien fehlte.

Zehn Studien verwendeten die Kriterien des „National Institute for Neurological and Communicative Disorders and Stroke“ und der „Alzheimer’s Disease and Related Disorders Association“ (NINCDS-ADRDA) zur Diagnose der Alzheimer-Erkrankung. Drei dieser Studien benutzten zusätzlich die DSM Kriterien und eine Studie verwendete parallel das Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD). Eine der elf Studien stellte die Diagnose Alzheimer ausschließlich durch eine neuropathologische Untersuchung. Die „minor allele frequency“ wurde nur in der Studie von Heun R et al. [53] für die Kontrollgruppe angegeben. Sie lag in dieser Studie für Nordeuropa bei 0,493 und für Nordspanien bei 0,569. Die anderen zehn Studien machten keine Angaben zur „minor allele frequency“.

Abbildung 17 zeigt die Metaanalyse des dominanten Modells (AA+GA vs. GG). Unter Verwendung eines Fixed Effect Models ergab die Analyse ein Odds Ratio von 1,20 (95%-CI, 1,08-1,33). Dieses Ergebnis weist eine statistische Signifikanz auf. Bei der Auswertung des rezessiven Modells (AA vs. AG+GG) (Abbildung 18) wurde dagegen das Random Effects Model genutzt und erbrachte ein Odds Ratio von 0,97 (95%-CI, 0,80-1,19), was statistisch nicht signifikant ist. Abbildung 19 und Abbildung 20 zeigen die jeweils zugehörigen Funnel Plots zur Überprüfung eines Publication Bias. Die Durchführung des Egger Tests ergab für das dominante Modell einen Wert von  $p=0,067$ . Für das rezessive Modell lag der Wert bei  $p=0,7614$ . Daher ist das Vorhandensein eines Publication Bias unwahrscheinlich.

Autor	Jahr	n(F)	n(K)	mittleres Alter & SD (F)	Anteil weiblich (F)	mittleres Alter & SD (K)	Anteil weiblich (C)	Diagnosekriterien	Land (Herkunft der Studienteilnehmer)	Hardy-Weinberg- Equilibrium
Arosio B et al.[33]	2004	59	64	80±2	67,7%	82±2	61,5%	NINCDS- ADRDA DSM-IV	Italien	k. A.
Combarros O et al.[52]	2008	231	194	75,1±8,6	70%	80,4±7,4	73%	NINCDS- ADRDA	Spanien (Kaukasier)	erfüllt
Culpan D et al.[47]	2006	160	92	81,2±7,3	65,0%	79,7±7,5	48,9%	Neuropathologie	UK	erfüllt
Heun R et al.[53]	2012	1599	6192	k. A.	62,4%	k. A.	57,7%	NINCDS- ADRDA CERAD	Deutschland, UK, Spanien, Niederlande (Kaukasier)	k. A.
Lio D et al.[48]	2003	132	213	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	NINCDS- ADRDA DSM	Italien	k. A.
Ma SL et al.[49]	2005	95	117	77,6±5,8	78%	73,0±6,8	75%	NINCDS- ADRDA	China (Chinesen)	erfüllt
Ramos EM et al.[50]	2006	265	347	k. A.	62,3%	k. A.	62,8%	NINCDS- ADRDA DSM-III-R	USA	k. A.
Scassellati C et al.[51]	2004	215	153	k. A.	k. A.	71,2±8,0	k. A.	NINCDS- ADRDA	Italien (Kaukasier)	erfüllt
Shawkatova I et al.[43]	2010	50	140	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	NINCDS- ADRDA	Slowakei (Slowaken)	k. A.
Torres KC et al.[54]	2013	249	98	79,0±7,5	68,3%	78,3±7,3	71,4%	NINCDS- ADRDA	Brasilien	k. A.
Vural P et al.[44]	2009	101	138	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	NINCDS- ADRDA	Türkei	erfüllt

**Tabelle 4: Eigenschaften der Studien zum IL-10 -1082G/A Polymorphismus; k. A. = keine Angabe; F = Fälle; K = Kontrollen; SD = Standardabweichung**

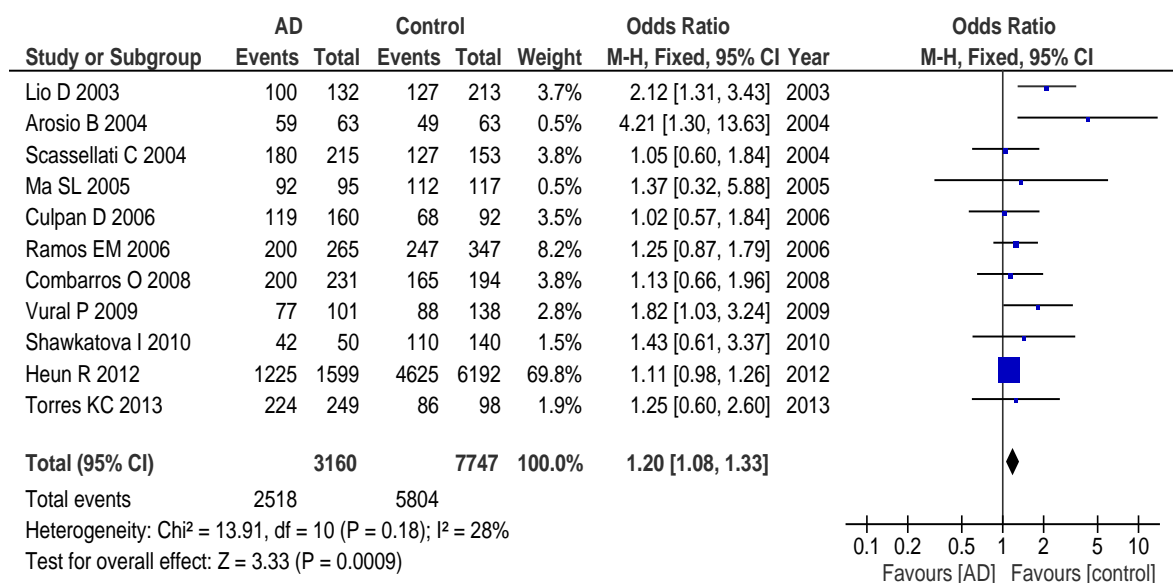


Abbildung 17: Forest Plot zum IL-10 -1082G/A Polymorphismus (AA+AG vs. GG)

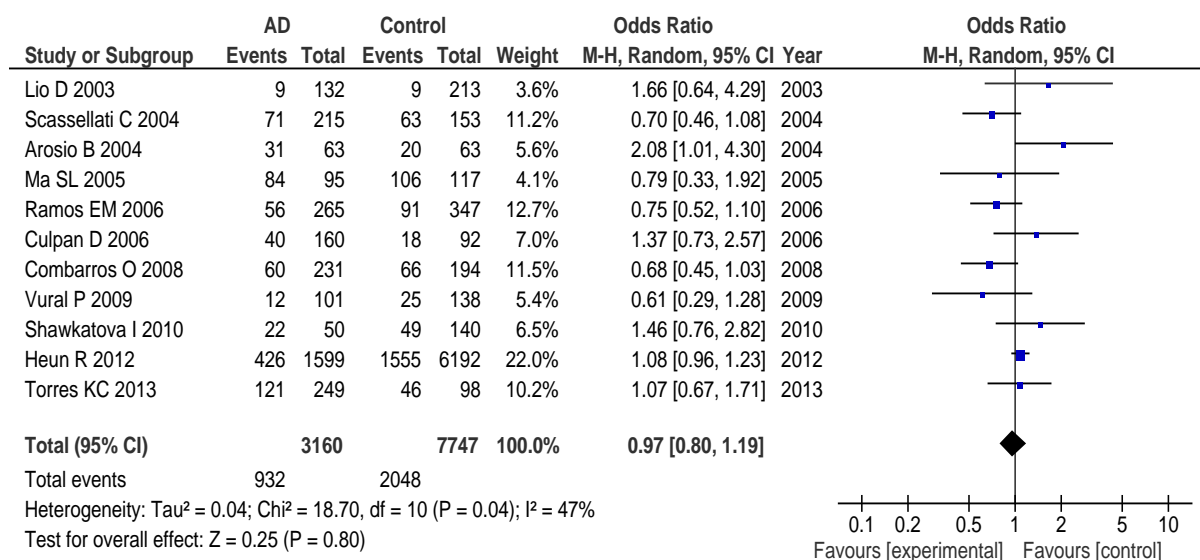


Abbildung 18: Forest Plot zum IL-10 -1082G/A Polymorphismus (AA vs. AG+GG)

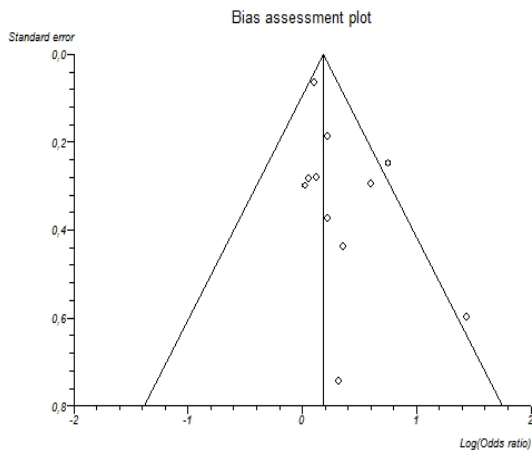


Abbildung 19: Funnel Plot zum IL-10 -1082G/A Polymorphismus (AA+AG vs. GG)

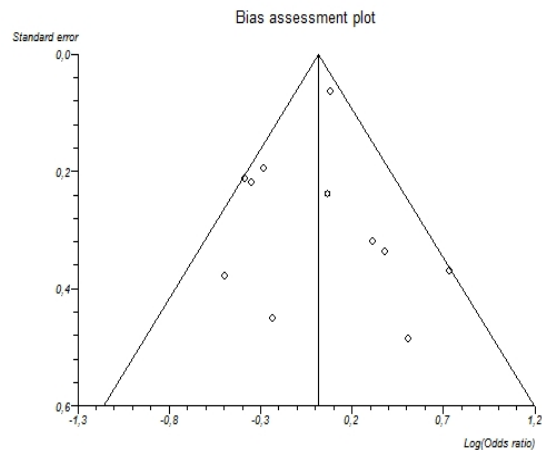


Abbildung 20: Funnel Plot zum IL-10 -1082G/A Polymorphismus (AA vs. AG+GG)

Nur fünf der elf Studien erfüllten das Hardy-Weinberg-Equilibrium. Die anderen sechs Studien machten keine Angaben dazu. Aufgrund dessen wurde eine Sensitivitätsanalyse mit Ausschluss der Studien, die keine Angaben zum Hardy-Weinberg-Equilibrium machten, durchgeführt (s. Anhang Abbildung 39 und Abbildung 40). Diese Sensitivitätsanalyse ergab im dominanten Modell ein Odds Ratio von 1,23 (95%-CI, 0,93-1,62) und im rezessiven Modell ein Odds Ratio von 0,77 (95%-CI, 0,60-0,98). Somit weist das Ergebnis der Sensitivitätsanalyse des dominanten Modells keine statistische Signifikanz auf. Die Sensitivitätsanalyse des rezessiven Modells zeigt hingegen ein statistisch signifikantes Ergebnis. Folglich hat der Ausschluss der sechs Studien einen Einfluss auf das Ergebnis der Analyse beider Modelle.

## 4.5 TNF- $\alpha$ -308G/A Polymorphismus

Die Analyse zum TNF- $\alpha$  -308G/A Polymorphismus umfasst 16 Studien mit 3973 Alzheimerpatienten und 4823 gesunden Kontrollen aus elf verschiedenen Ländern. Abbildung 21 verdeutlicht in Form eines Flow-Charts den Ablauf der Literaturrecherche.

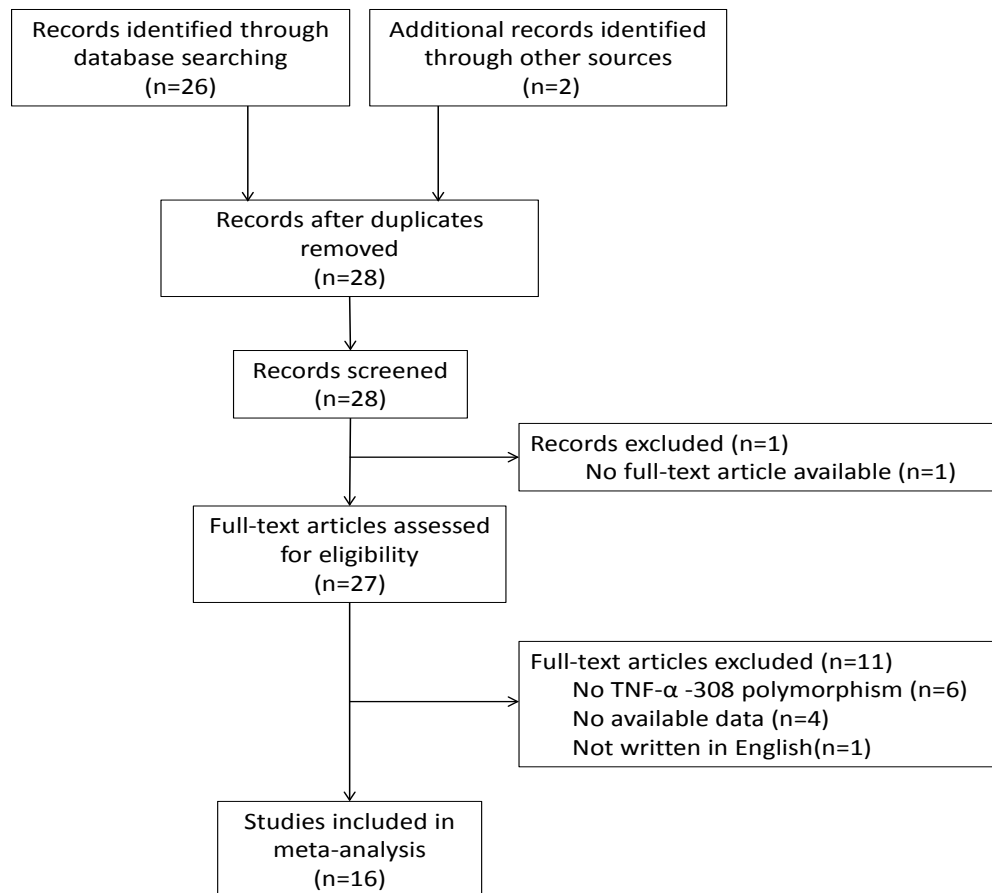


Abbildung 21: Flow Chart zum TNF- $\alpha$  -308G/A Polymorphismus

Die Eigenschaften dieser Studien werden in Tabelle 5 dargestellt. Neun Studien stammen aus Europa, fünf aus Asien, eine aus Amerika und eine aus Australien. Alle Studien weisen ein Fall-Kontroll-Design auf. Die Zahl der Studienteilnehmer unterscheidet sich zwischen den einzelnen Studien und variiert zwischen 190 und 1246. Das mittlere Alter der Studienteilnehmer in den Alzheimergruppen liegt zwischen 63,9 Jahren und 80,3 Jahren, wurde jedoch in vier Studien nicht angegeben.

Der Anteil der weiblichen Patienten liegt in diesen Gruppen zwischen 48,2% und 68,5%, wobei diese Angabe in zwei Arbeiten fehlte. Das mittlere Alter der Studienteilnehmer in den

Kontrollgruppen variiert zwischen 61,8 Jahren und 77,4 Jahren. Auch hier fehlte diese Angabe in vier Studien. Der Anteil der weiblichen Studienteilnehmer lag in den Kontrollgruppen zwischen 32,4% und 67,9%, wobei diese Daten in zwei Studien fehlten.

Sechs der 16 Studien verwendeten ausschließlich die Kriterien des „National Institute for Neurological and Communicative Disorders and Stroke“ und der „Alzheimer’s Disease and Related Disorders Association“ (NINCDS-ADRDA) zur Diagnose der Alzheimer-Erkrankung. Vier Studien nutzten die NINCDS-ADRDA-Kriterien und zusätzlich die DSM-III-R Kriterien. Zwei Studien griffen auf die NINCDS-ADRDA und die DSM-IV Kriterien zurück. Zwei weitere Studien verwendete nur die DSM-IV Kriterien, eine Studie verwendete ausschließlich die „Mini-Mental State Examination“ (MMSE) und eine Studie machte keine Angaben zu ihren Diagnosekriterien. Keine der 16 Studien machte Angaben zur „minor allele frequency“.

Abbildung 22 zeigt die Metaanalyse des dominanten Modells (AA+AG vs. GG). Unter Verwendung des Random Effects Models ergab sich ein Odds Ratio von 1,20 (95%-CI, 0,90-1,59). In Abbildung 23 ist die Auswertung des rezessiven Modells (AA vs. AG+GG) dargestellt. Auch hier wurde das Random Effects Model genutzt. Das Odds Ratio lag hier bei 1,32 (95%-CI, 0,78-2,23). In beiden Analysen ist das Ergebnis somit statistisch nicht signifikant. Abbildung 24 und Abbildung 25 zeigen die dazugehörigen Funnel Plots. Die Durchführung des Egger Tests ergab für das dominante Modell einen Wert von  $p=0,3319$ . Für das rezessive Modell lag der Wert bei  $p=0,1532$ . Daher ist das Vorhandensein eines Publication Bias unwahrscheinlich.

Nur in acht der 16 Studien war das Hardy-Weinberg-Equilibrium erfüllt. In der Studie von Gnjec A et al. [57] war das nicht der Fall und die restlichen sieben Studien machten keine Angaben dazu. Aufgrund dessen wurde eine Sensitivitätsanalyse mit Ausschluss dieser acht Studien durchgeführt (s. Anhang Abbildung 41 und Abbildung 42). Die Sensitivitätsanalyse ergab im dominanten Modell ein Odds Ratio von 0,97 (95%-CI, 0,79-1,19) und im rezessiven Modell ein Odds Ratio von 1,18 (95%-CI, 0,82-1,69). Keine der beiden Analysen erbringt somit ein statistisch signifikantes Ergebnis. Folglich hat der Ausschluss dieser sechs Studien keinen Einfluss auf das Ergebnis der Metaanalyse.



Autor	Jahr	n(F)	n(K)	mittleres Alter & SD (F)	Anteil weiblich (F)	mittleres Alter & SD (K)	Anteil weiblich (C)	Diagnosekriterien	Land (Herkunft der Studienteilnehmer)	Hardy-Weinberg-Equilibrium
Alvarez V et al.[55]	2002	315	400	74,1±7,9	66,0%	74,0±8,9	56,0%	NINCDS-ADRDA	Spanien (Kaukasier)	erfüllt
Ardebili SM et al.[56]	2011	160	163	76,1±7,8	58,8%	75,3±6,8	58,3%	MMSE	Iran	k. A.
Flex A et al.[38]	2014	533	713	76,6±5,8	66,2%	76,7±5,9	62,4%	NINCDS-ADRDA	Italien (Kaukasier)	erfüllt
Gnjec A et al.[57]	2008	272	359	77,1±10,5	59,2%	76,7±13,1	45,7%	k. A.	Australien (Kaukasier)	nicht erfüllt
Laws SM et al.[58]	2005	506	277	71,5±10,0	62%	65,3±12,5	61%	NINCDS-ADRDA	Deutschland (Kaukasier)	erfüllt
Lio D et al.[59]	2006	222	240	k. A.	68,5%	k. A.	55,0%	NINCDS-ADRDA DSM-IV	Italien (Italiener)	k. A.
Manoochchri M et al.[60]	2009	140	158	78,5±7,8	62,9%	77,1±6,9	66,5%	DSM-IV	Iran (Iraner)	k. A.
Mustapic M et al.[61]	2012	207	456	80,3±7,1	63,8%	77,4±5,4	40,8%	NINCDS-ADRDA DSM-IV	Kroatien (Kaukasier)	erfüllt
Ramos EM et al.[50]	2006	265	347	k. A.	62,3%	k. A.	62,8%	NINCDS-ADRDA DSM-III-R	USA	k. A.
Sarajärvi T et al.[62]	2010	553	591	k. A.	67,6%	69±6	60,3%	NINCDS-ADRDA	Finnland (Finnen)	erfüllt
Shawkatova I et al.[43]	2010	50	140	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	NINCDS-ADRDA	Slowakei (Slowaken)	k. A.
Tedde A et al.[63]	2008	253	356	63,9±11,5	58,9%	61,8±19,4	67,9%	DSM-IV	Italien (Italiener)	erfüllt
Vural P et al.[44]	2009	101	138	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	NINCDS-ADRDA	Türkei	erfüllt
Wang B et al.[64]	2008	207	222	77,6±6,4	52%	72,3±5,3	39%	NINCDS-ADRDA DSM-III-R	China (Chinesen)	k. A.
Yang L et al.[65]	2009	112	121	73,2±2,5	48,2%	74,3±2,8	47,9%	NINCDS-ADRDA DSM-III-R	China (Chinesen)	k. A.
Zhang P et al. [66]	2004	67	142	80,0±6,6	59,7%	69,0±9,4	32,4%	NINCDS-ADRDA DSM-III-R	China (Chinesen)	erfüllt

**Tabelle 5: Eigenschaften der Studien zum TNF- $\alpha$  -308G/A Polymorphismus; k. A. = keine Angabe; F = Fälle; K = Kontrollen; SD = Standardabweichung**

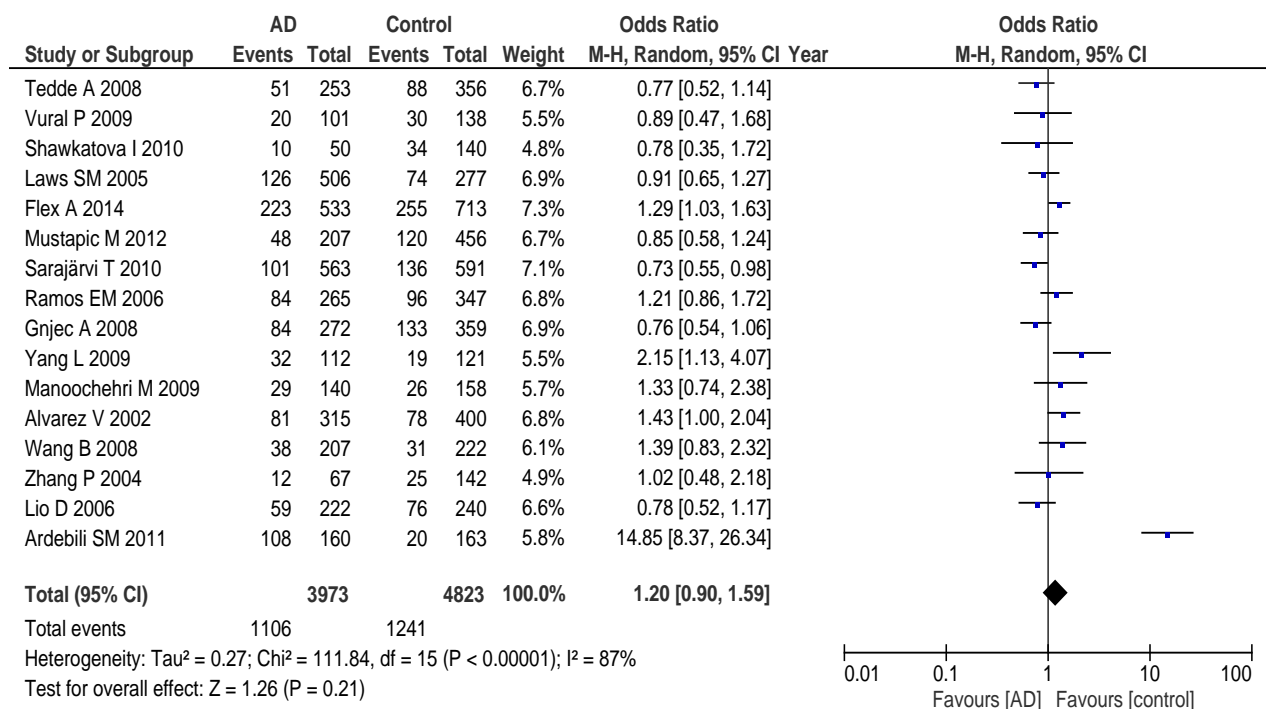


Abbildung 22: Forest Plot zum TNF- $\alpha$  -308G/A Polymorphismus (AA+AG vs. GG)

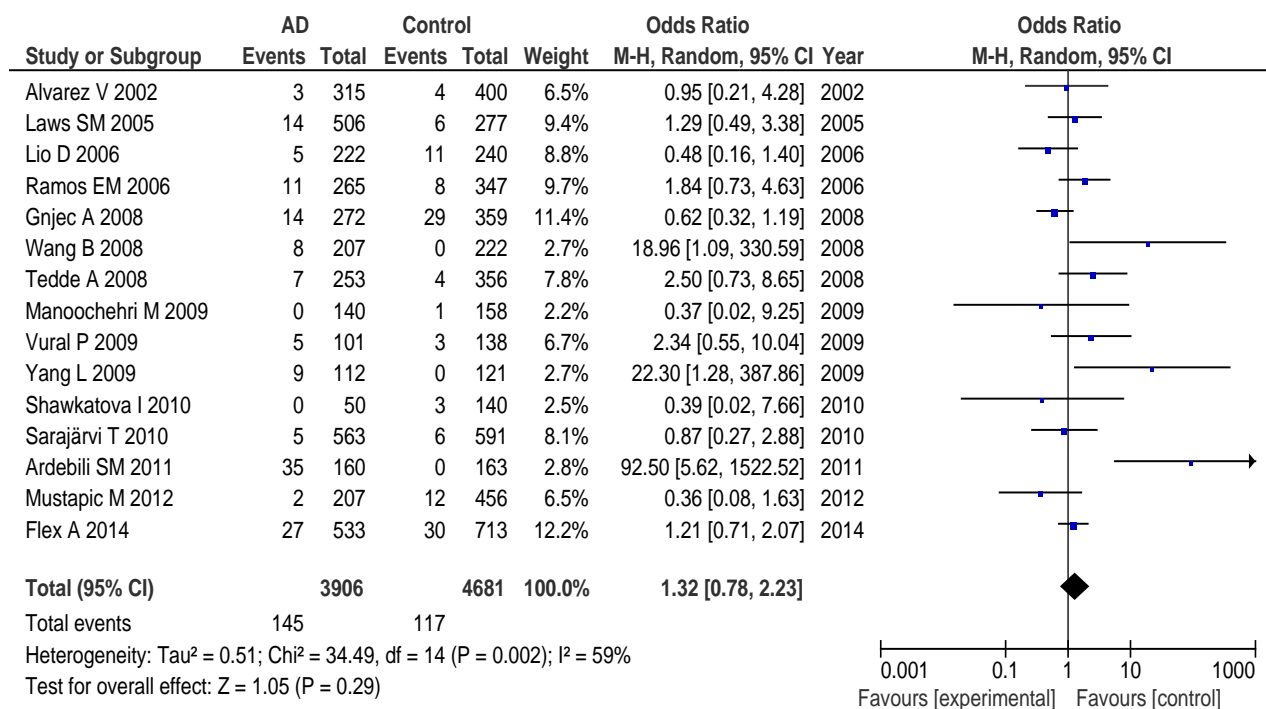


Abbildung 23: Forest Plot zum TNF- $\alpha$  -308G/A Polymorphismus (AA vs. AG+GG)

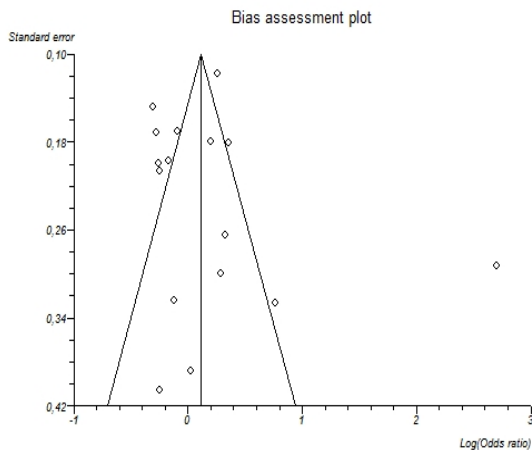


Abbildung 24: Funnel Plot zum TNF- $\alpha$  -308G/A Polymorphismus (AA+AG vs. GG)



Abbildung 25: Funnel Plot zum TNF- $\alpha$  -308G/A Polymorphismus (AA vs. AG+GG)

Die Studie von Zhang P et al. [66] aus dem Jahr 2004 untersuchte ebenfalls den Zusammenhang zwischen dem TNF- $\alpha$  -308G/A Polymorphismus und Alzheimer. Sie wurde jedoch nicht in die Analyse des rezessiven Modells eingeschlossen, da weder in der Fallgruppe noch in der Kontrollgruppe der Genotyp AA nachgewiesen werden konnte. Es gab lediglich Studienteilnehmer mit den Genotypen GG und AG. Dies kann jedoch im rezessiven Modell vom Statistikprogramm nicht ausgewertet werden und die Studie wurde somit von dieser Analyse ausgeschlossen. Die Studie selbst konnte jedoch ebenfalls keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen der Fall- und der Kontrollgruppe feststellen.

## 4.6 Cathepsin D 224C/T Polymorphismus

Die Metaanalyse zum Cathepsin D 224C/T Polymorphismus umfasst 19 Studien, deren Eigenschaften in Tabelle 6 dargestellt werden. Abbildung 26 verdeutlicht in Form eines Flow-Charts den Ablauf der Literaturrecherche.

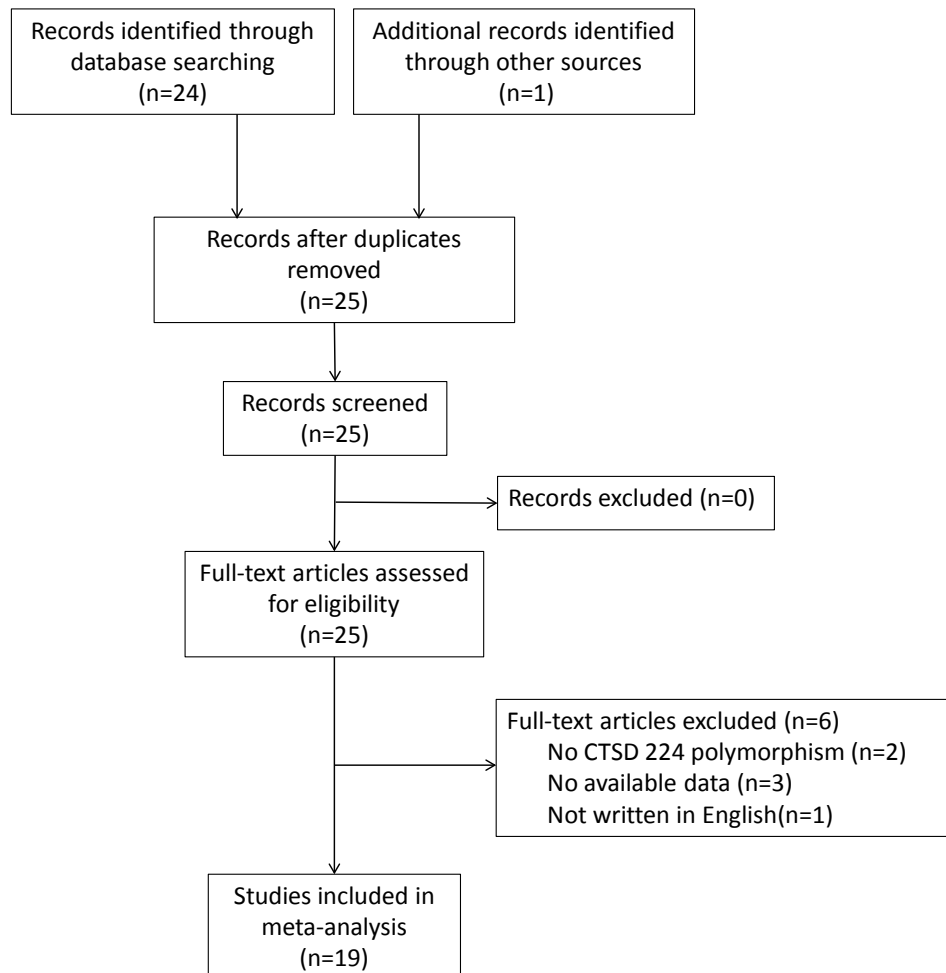


Abbildung 26: Flow Chart zum Cathepsin D 224C/T Polymorphismus

Drei Studien wurden allerdings von der Analyse des rezessiven Modells ausgeschlossen, da in allen drei Studien der Genotyp TT nicht nachgewiesen werden konnte und die Daten somit in diesem Modell nicht vom Statistikprogramm ausgewertet werden konnten. Es wurden 4364 Fälle und 9915 Kontrollen aus insgesamt elf verschiedenen Ländern analysiert. Von den 19 Studien wurden 13 in Europa, zwei in Amerika und vier in Asien durchgeführt.

Die Studie von Matsui T et al. [76] umfasst zwei voneinander unabhängige Fall-Kontroll-Studien von zwei unterschiedlichen Populationen. Deshalb wurde sie auch wie zwei verschiedene Studien gewertet. Alle Studien weisen ein Fall-Kontroll-Design auf. Die Zahl der Studienteilnehmer unterscheidet sich zwischen den einzelnen Studien und variiert zwischen 119 und 5868. Das mittlere Alter der Studienteilnehmer in den Alzheimergruppen liegt zwischen 69,7 Jahren und 77,8 Jahren, wurde jedoch in vier Studien nicht angegeben.

Der Anteil der weiblichen Patienten liegt in diesen Gruppen zwischen 50% und 76,8%, wobei diese Angabe in drei Arbeiten fehlte. Das mittlere Alter der Studienteilnehmer in den Kontrollgruppen variiert zwischen 61,1 Jahren und 80,4 Jahren. Auch hier fehlte diese Angabe in zwei Studien. Der Anteil der weiblichen Studienteilnehmer lag in den Kontrollgruppen zwischen 46,3% und 78,2%, wobei diese Daten in vier Studien fehlten.

Elf der 19 Studien verwendeten ausschließlich die Kriterien des „National Institute for Neurological and Communicative Disorders and Stroke“ und der „Alzheimer’s Disease and Related Disorders Association“ (NINCDS-ADRDA) zur Diagnose der Alzheimer-Erkrankung. Zusätzlich zu den NINCDS-ADRDA Kriterien nutzten zwei Studien die Neuropathologie und zwei Studien die DSM-IV Kriterien. Eine weitere Studie verwendete ausschließlich die DSM-IV Kriterien und eine nur den neuropathologischen Nachweis der Erkrankung. Eine Studie verwendete die NINCDS-ADRDA, die DSM-III-R, sowie die CERAD Kriterien und eine Studie machte keine Angaben zu ihren Diagnosekriterien. Die „minor allele frequency“ wurde nur in der Studie von Albayrak Ö. et al. [67] mit 0,05 angegeben. Die anderen 18 Studien machten dazu keine Angaben.

Die Metaanalyse des dominanten Modells (TT+CT vs. CC) (Abbildung 27) wurde unter Verwendung des Random Effects Models durchgeführt. Sie erbrachte ein Odds Ratio von 1,17 (95%-CI, 0,99-1,38). Dieses Ergebnis weist somit keine statistische Signifikanz auf. Die Auswertung des rezessiven Modells (TT vs. CT+CC) (Abbildung 28) unter Verwendung des Fixed Effect Models ergab ein Odds Ratio von 1,43 (95%-CI, 0,91-2,24). Somit ist dieses Ergebnis ebenfalls statistisch nicht signifikant. Die Betrachtung der Funnel Plots zu den beiden Analysen in Abbildung 29 und Abbildung 30 zeigt eine durchweg symmetrische Verteilung. Die Durchführung des Egger Tests ergab für das dominante Modell einen Wert von  $p=0,9002$ . Für das rezessive Modell lag der Wert bei  $p=0,8931$ . Daher ist das Vorhandensein eines Publication Bias unwahrscheinlich.

Nur acht der 19 Studien erfüllten das Hardy-Weinberg-Equilibrium. Die anderen acht Studien machten keine Angaben dazu. Aufgrund dessen wurde eine Sensitivitätsanalyse mit Ausschluss der Studien, die keine Angaben zum Hardy-Weinberg-Equilibrium machten, durchgeführt (s. Anhang Abbildung 43 und Abbildung 44). Die Sensitivitätsanalyse ergab im dominanten Modell ein Odds Ratio von 1,25 (95%-CI, 0,95-1,66) und im rezessiven Modell ein Odds Ratio von 1,53 (95%-CI, 0,85-2,78). Somit weisen auch die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen keine statistische Signifikanz auf. Folglich hat der Ausschluss dieser acht Studien keinen Einfluss auf das Ergebnis der Metaanalyse.

.

Autor	Jahr	n(F)	n(K)	mittleres Alter & SD (F)	Anteil weiblich (F)	mittleres Alter & SD (K)	Anteil weiblich (C)	Diagnosekriterien	Land (Herkunft der Studienteilnehmer)	Hardy-Weinberg-Equilibrium
Albayrak Ö et al.[67]	2010	219	215	69,7±10,0	53%	67,5±11,8	56%	NINCDS-ADRDA	Deutschland (Europäer)	erfüllt
Bagnoli S et al.[68]	2002	131	126	71,1±8,5	63,4%	72,9±24	66,7%	DSM-IV	Italien (Kaukasier)	erfüllt
Bertram L et al.[69]	2001	200	182	k. A.	k. A.	66,5±11,5	k. A.	NINCDS-ADRDA Neuropathologie	USA	k. A.
Bhojak TJ et al.[70]	2000	531	316	76,1±7,1	65%	k. A.	k. A.	NINCDS-ADRDA Neuropathologie	USA (Amerikaner)	k. A.
Capurso C et al.[71]	2005	168	218	k. A.	64,9%	75,5±8,5	67,4%	NINCDS-ADRDA	Italien (Italiener)	erfüllt
Capurso C et al.[72]	2008	242	421	k. A.	59,9%	70,6±15	52,7%	NINCDS-ADRDA	Italien	erfüllt
Davidson Y et al.[73]	2006	560	767	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	NINCDS-ADRDA DSM-III-R	England (Engländer)	k. A.
Ingegnì T et al.[74]	2003	142	120	76,3±6,0	76,8%	71,7±7,6	75,0%	NINCDS-ADRDA	Italien (Italiener)	k. A.
Jhoo JH et al. [83]	2005	107	216	72,9±9,0	65,4%	70,1±7,1	78,2%	NINCDS-ADRDA	Korea (Koreaner)	erfüllt
Mateo I et al.[75]	2002	311	346	75,3±8,9	67%	80,4±7,6	70%	NINCDS-ADRDA	Spanien (Kaukasier)	k. A.
Matsui T et al. Caucasian[76]	2001	69	50	77,8±8,0	k. A.	61,1±14,6	k. A.	Neuropathologie	Japan (Kaukasier)	k. A.
Matsui T et al. Japanese[76]	2001	275	479	74,4±8,9	71,6%	74,9±6,1	46,3%	NINCDS-ADRDA	Japan (Japaner)	k. A.
McIlroy SP et al.[77]	1999	183	187	77,7±5,8	66%	77,1±6,0	69%	NINCDS-ADRDA DSM-IV	UK (Nordirländer)	erfüllt
Menzer G et al.[78]	2001	324	302	74,2±9,2	71,6%	67,8±12,5	59,9%	NINCDS-ADRDA	Deutschland, Schweiz, Italien (Kaukasier)	erfüllt
Papassotiropoulos A et al.[79]	1999	102	191	74,4±10,3	66,7%	70,6±11,4	51,8%	NINCDS-ADRDA	Deutschland (Kaukasier)	erfüllt
Papassotiropoulos A et al. [82]	2000	127	184	72±10	61%	69±10	61%	NINCDS-ADRDA	Deutschland (Deutsche)	erfüllt
Sayad A et al. [84]	2014	100	100	76,4±5,6	50%	76,5±5,3	50%	NINCDS-ADRDA DSM-IV	Iran (Iraner)	erfüllt
Schuur M et al.[80]	2011	473	5395	76,3±k. A.	74%	68,2±k. A.	58%	k. A.	Niederlande (Kaukasier)	erfüllt
Styczynska M et al.[81]	2003	100	100	76,4±4,7	66,0%	74,2±6,6	58,0%	NINCDS-ADRDA	Polen	k. A.

**Tabelle 6: Eigenschaften der Studien zum Cathepsin D 224C/T Polymorphismus; k. A. = keine Angabe; F = Fälle; K = Kontrollen; SD = Standardabweichung**

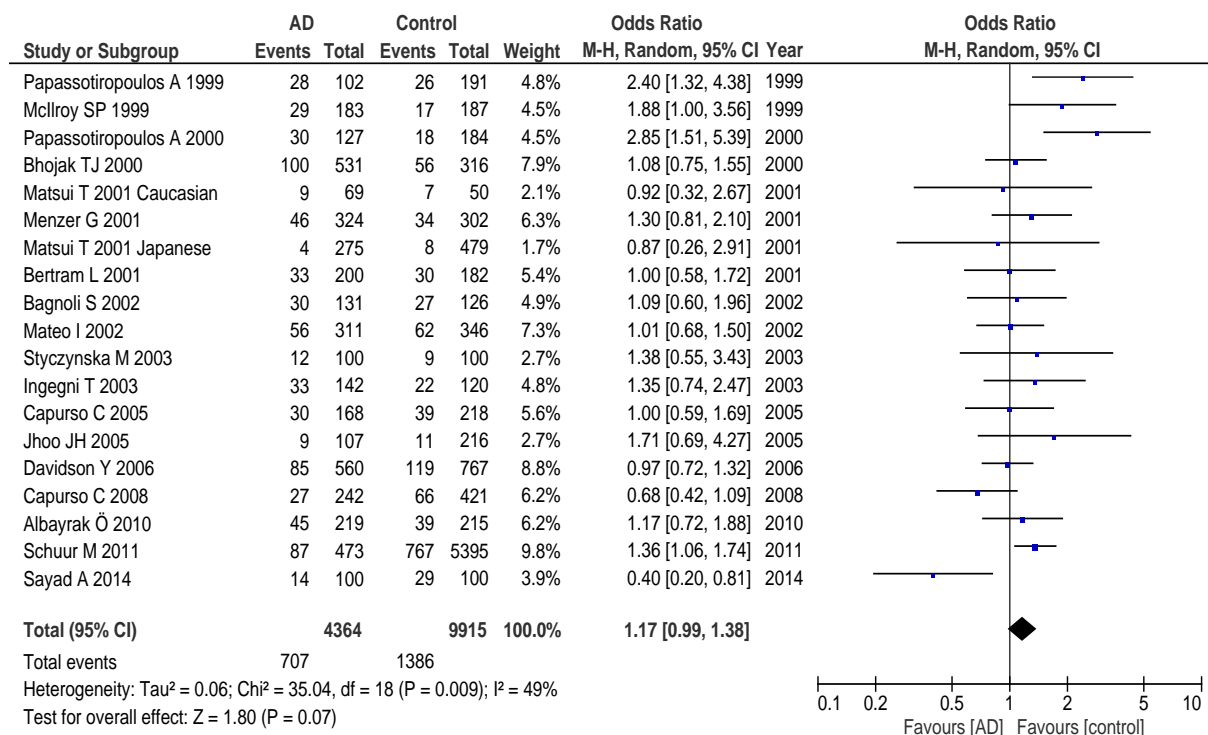


Abbildung 27: Forest Plot zum Cathepsin D 224C/T Polymorphismus (TT+CT vs. CC)

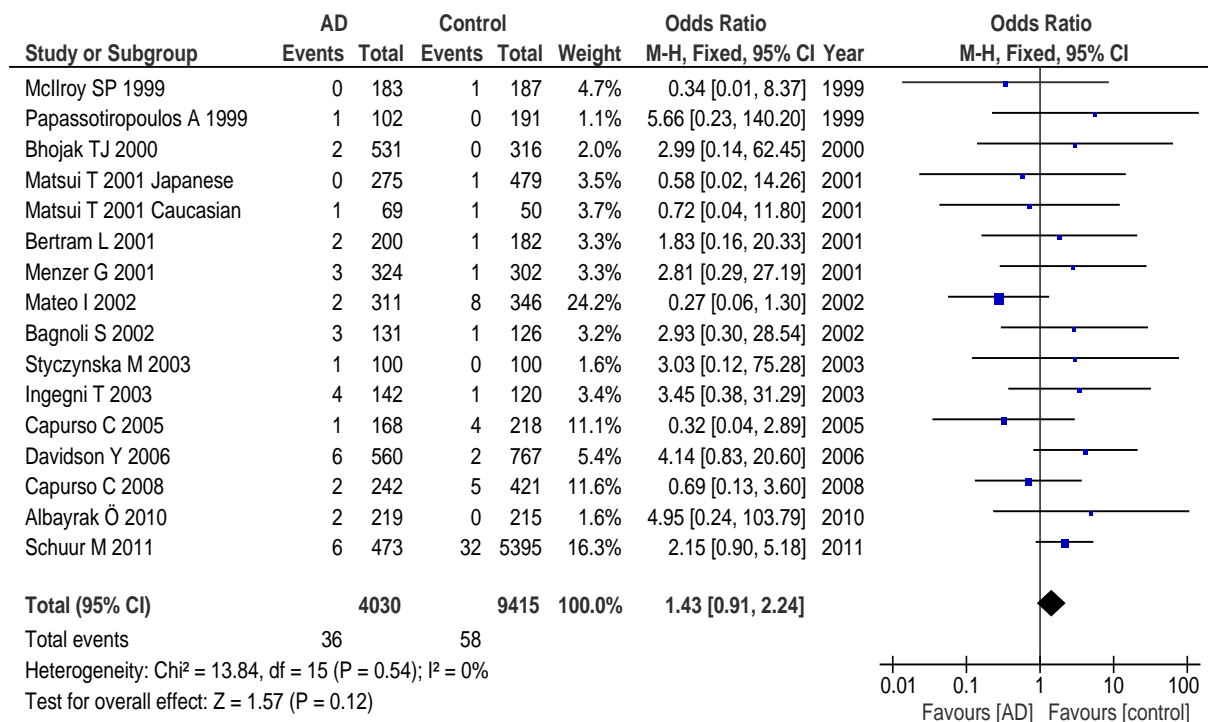
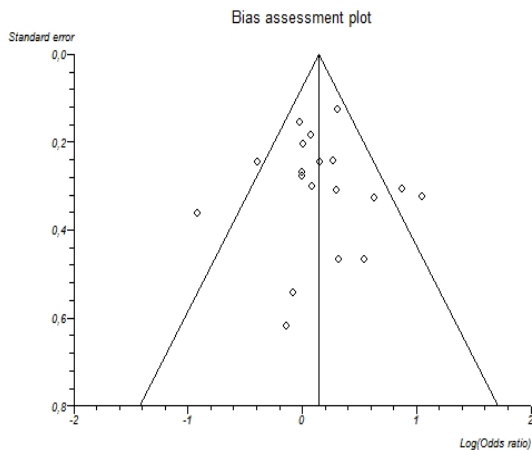
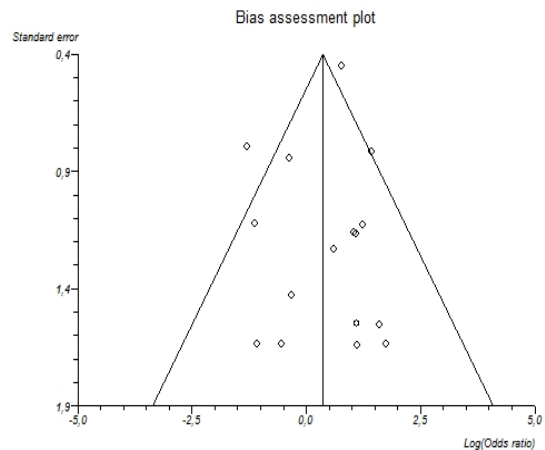


Abbildung 28: Forest Plot zum Cathepsin D 224C/T Polymorphismus (TT vs. CT+CC)





**Abbildung 29: Funnel Plot zum Cathepsin D 224C/T Polymorphismus (TT+CT vs. CC)**



**Abbildung 30: Funnel Plot zum Cathepsin D 224C/T Polymorphismus (TT vs. CT+CC)**

Erwähnenswert ist die Tatsache, dass die Studien von Papassotiropoulos A et al. [82], Jhoo JH et al. [83] und Sayad A et al. [84] nicht in die Analyse des rezessiven Modells eingeflossen sind, da in allen drei Studien der Genotyp TT bei keinem der untersuchten Studienteilnehmern festgestellt werden konnte. Es konnten nur die Genotypen CC und CT nachgewiesen werden. Papassotiropoulos A et al. [82] und Sayad A et al. [84] konnten in ihren Studien einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen dem Cathepsin D 224C/T Polymorphismus und Morbus Alzheimer feststellen.

Im Gegensatz dazu zeigte die Arbeit von Jhoo JH et al. [83] keinen statistisch signifikanten Zusammenhang. Die Studienteilnehmer dieser drei Arbeiten haben jedoch keine gemeinsame Abstammung. Die Teilnehmer der Studie von Papassotiropoulos A et al. sind Kaukasier, die von Jhoo JH et al sind Koreaner und die Teilnehmer der Studie von Sayad A et al. sind Iraner. Es scheint somit unwahrscheinlich, dass der fehlende TT Genotyp eine geographische Ursache hat.

Neben ihrer Fall-Kontroll-Studie führten Bertram L. et al. [69] zeitgleich eine familienbasierte Analyse durch. Dabei wurden 670 Probanden aus insgesamt 270 Familien untersucht. Es konnte jedoch auch hier kein Zusammenhang zwischen dem Polymorphismus und Alzheimer nachgewiesen werden.

## 5 Diskussion

Morbus Alzheimer, als häufigste Ursache der Demenz, ist eine weitverbreitete Erkrankung. Aktuell beläuft sich die Zahl der an Alzheimer leidenden Menschen in Deutschland auf knapp eine Million. Es wird allerdings nicht bei dieser Zahl bleiben. Schätzungen zufolge wird sich die Anzahl der Demenzkranken bis zum Jahr 2050 verdoppeln.

Kennzeichen der Krankheit ist das Auftreten von Amyloidplaques und neurofibrillären Bündeln im zentralen Nervensystem, was zu einem ständig fortschreitenden Zelltod der Neuronen und ihrer Synapsen führt. Dieser Zelluntergang zieht letztendlich eine Abnahme des Gehirnvolumens nach sich, was sich in den Symptomen der Demenz äußert.

Die Symptomatik schreitet unaufhörlich fort und bedeutet für die Patienten meist eine ausgeprägte Beeinträchtigung und Pflegebedürftigkeit. Dies stellt sowohl die Betroffenen als auch ihre Angehörigen in jeglicher Hinsicht vor eine große Herausforderung. Da die Zahl der Erkrankten in den nächsten Jahren immer weiter ansteigen wird, werden somit auch die Nachfrage nach Pflege und Unterstützung, sowie die Kosten beträchtlich steigen.

Es existieren zwei Formen der Alzheimer-Demenz. Am weitest häufigsten tritt die spontane Form der Erkrankung auf. Daneben gibt es auch eine erbliche Form der Krankheit, die jedoch in weniger als 2% der Fälle eine Rolle spielt.

Bisher sind drei Genveränderungen bekannt, die mit der erblichen Form der Alzheimer-Erkrankung zusammenhängen. Dazu gehören Mutationen im APP-Gen, im Presenilin 1-Gen und im Presenilin 2-Gen. [3] Außerdem wurde kürzlich nachgewiesen, dass die Variante  $\epsilon 4$  des Apolipoproteins E (ApoE) die Wahrscheinlichkeit an Alzheimer zu erkranken erhöht. [85] Daher stellt sich natürlich die Frage, ob es noch weitere Polymorphismen auf diesen oder anderen Genen gibt, die für Alzheimer prädisponieren und eventuell Angriffspunkte für Diagnosestellung und Therapie bieten könnten.

Diese Metaanalyse untersuchte den Einfluss von sechs verschiedenen Polymorphismen auf das Risiko einer Alzheimer-Erkrankung anhand von 81 Studien mit insgesamt 17'881 Alzheimerpatienten und 29'850 gesunden Kontrollpersonen. Es wurden der IL-1 $\beta$  -511C/T, der IL-6 -174G/C, der IL-10 -592A/C, der IL-10 -1082G/A, der TNF- $\alpha$  -308G/A, sowie der Cathepsin D 224C/T Polymorphismus untersucht. Zu jedem dieser sechs Polymorphismen

wurden bislang zahlreiche Studien aus verschiedenen Ländern veröffentlicht, die jedoch meist zu widersprüchlichen Ergebnissen kamen.

## **Interleukin 1 $\beta$**

Interleukin 1 $\beta$  gehört zur Familie der Zytokine. Das von Astrozyten produzierte IL-1 $\beta$  kann die Produktion des APP und A $\beta$  der Neurone erhöhen und, laut einiger Studien, die Phosphorylierung des Tauproteins und dadurch die Formation von neurofibrillären Tangles induzieren. Daher stellten verschiedene Arbeitsgruppen die Theorie auf, dass Veränderungen auf dem Gen des IL-1 $\beta$ , insbesondere der IL-1 $\beta$  -511C/T Polymorphismus, eine Prädisposition für eine Alzheimer-Erkrankung darstellen könnte.

Es wurden bislang zahlreiche Studien mit teils sehr verschiedenen Ergebnissen dazu veröffentlicht. Letztendlich wurden in dieser Arbeit 14 Studien, die diesen Polymorphismus untersuchten, zu einer Metaanalyse zusammengefasst. Drei davon konnten einen Zusammenhang zwischen dem IL-1 $\beta$  -511C/T SNP und Morbus Alzheimer feststellen. Elf dagegen konnten einen solchen nicht nachweisen. Die Metaanalyse des dominanten Modells (TT+CT vs. CC) erbrachte ein Odds Ratio von 0,95 (95%-CI, 0,84-1,06). Die Analyse des rezessiven Modells (TT vs. CT+CC) ergab ein Odds Ratio von 0,94 (95%-CI, 0,75-1,17). Keine der beiden Analysen konnte somit ein statistisch signifikantes Ergebnis vorweisen. In der Zusammenfassung aller Studien zeigt sich also, dass weder das T-Allel, noch das C-Allel im dominanten Modell für ein Auftreten des Morbus Alzheimer eine Prädisposition darstellt.

Im Jahr 2008 veröffentlichten Di Bona D et al. [87] ihre Metaanalyse, in der sie den Zusammenhang zwischen dem TT-Genotyp des IL-1 $\beta$  -511C/T Polymorphismus und der Alzheimer-Erkrankung untersuchten. Sie konnten jedoch ebenfalls keinen statistisch signifikanten Zusammenhang feststellen. Die Metaanalyse von Yuan H et al. [86] aus dem Jahr 2013 untersuchte ebenfalls den Einfluss des IL-1 $\beta$  -511C/T Polymorphismus auf die Alzheimer-Krankheit. Sie beschränkten sich dabei jedoch nicht nur auf die Verwendung des rezessiven und dominanten Modells, sondern stellten zusätzlich einen homozygoten und einen heterozygoten Vergleich an. Dabei konnte jedoch bei keinem der Modelle ein Zusammenhang festgestellt werden. Daraufhin wurde durch Yuan H et al. eine Analyse verschiedener Untergruppen durchgeführt, die bei Betrachtung verschiedener Herkunfts- und Altersgruppen ebenfalls keine Verbindung herstellen konnten.

Erst die Aufteilung der Gruppen in „Europäer“ und „Nicht-Europäer“ ergab ein statistisch signifikantes Ergebnis und zeigte, dass die Nicht-Europäer mit dem CC-Genotyp ein etwas höheres Risiko haben, an Alzheimer zu erkranken. Diese Ergebnisse bei der Analyse der Untergruppen deuten auf geographische Unterschiede hin, die man eventuell in nachfolgenden Studien untersuchen könnte.

## **Interleukin 6**

Interleukin 6 zählt ebenfalls zur Gruppe der Zytokine. Auch IL-6 steht in Zusammenhang mit einer erhöhten APP-Synthese [6] und im Rahmen einer Studie von Hüll et al. konnte es in den Amyloidplaques im Gehirn von Alzheimer Patienten nachgewiesen werden. Es scheint also ein krankheitsspezifisches Element bei Morbus Alzheimer zu sein. [10] Deshalb besteht ebenfalls die Möglichkeit eines Zusammenhangs zwischen SNPs auf dem IL-6-Gen und Morbus Alzheimer.

Insbesondere zum IL-6 -174G/C Polymorphismus wurden bis heute zahlreiche Studien veröffentlicht, die jedoch zu sehr unterschiedlichen Ergebnissen kamen. Diese Metaanalyse umfasst 14 solcher Studien. Vier davon konnten einen Zusammenhang nachweisen, zehn Studien konnten einen solchen jedoch nicht feststellen. Die Metaanalyse des dominanten Modells (CC+GC vs. GG) erbrachte ein Odds Ratio von 0,94 (95%-CI, 0,72-1,25). Die Analyse des rezessiven Modells (CC vs. GC+GG) ergab ein Odds Ratio von 0,79 (95%-CI, 0,56-1,10). Es liegt somit kein statistisch signifikanter Zusammenhang vor und es kann daher davon ausgegangen werden, dass der IL-6 -174G/C Polymorphismus keinen Einfluss auf das Erkrankungsrisiko hat.

Han XM et al. [88] kamen 2011 in ihrer Metaanalyse zu einem ähnlichen Ergebnis. Sie untersuchten ebenfalls 14 Studien, aber analysierten neben dem dominanten und rezessiven Modell noch einen homozygoten, sowie einen heterozygoten Vergleich. Sie kamen auf eine grenzwertige statistische Signifikanz für den homozygoten Vergleich (GG vs. CC) und das dominante Modell (GG+GC vs. CC). Nach Ausschluss einer Studie aufgrund von Heterogenität konnte jedoch keine statistische Signifikanz mehr nachgewiesen werden.

Combarros O et al. [89] konnten 2005 in ihrer Metaanalyse von 6 verschiedenen Arbeiten einen protektiven Effekt des CC-Genotypen auf das Erkrankungsrisiko feststellen. Auf ein ähnliches Ergebnis kamen Qui HP et al. [90] und Dai L et al. [91]. Beide Metaanalysen stammen aus dem Jahr 2012 und konnten ebenfalls einen protektiven Effekt des CC-Genotyps

bestätigen. Es wäre also gegebenenfalls von Interesse, in der Zukunft neben dem dominanten und rezessiven Modell eine erneute Metaanalyse des homozygoten und des heterozygoten Modells durchzuführen.

## **Interleukin 10**

Interleukin 10 (IL-10), das von nahezu allen Zellen des Immunsystems produziert werden kann, ist ein immunmodulatorisches Zytokin. [11] Durch seine antiinflammatorische Wirkung unterstützt es das Überleben von Neuronen und Gliazellen. Man nimmt an, dass Interleukin 10 eine wichtige Rolle in der neuronalen Homöostase und für das Zellüberleben spielt. In seiner Promoter Region wurden bis jetzt bereits einige Polymorphismen entdeckt, darunter auch der -1082G/A Polymorphismus und der -592C/A Polymorphismus.[12]

Diese beiden Polymorphismen waren Gegenstand zahlreicher Studien, die zu widersprüchlichen Ergebnissen kamen. Diese Metaanalyse zum IL-10 -592C/A Polymorphismus umfasst sieben Studien. Davon waren zwei in der Lage einen statistisch signifikanten Zusammenhang nachzuweisen. Fünf Studien konnten dagegen keinen Einfluss des Polymorphismus auf das Erkrankungsrisiko feststellen. Die Metaanalyse des dominanten Modells (AA+AC vs. CC) erbrachte ein Odds Ratio von 0,98 (95%-CI, 0,65-1,48). Die Auswertung des rezessiven Modells (AA vs. AC+CC) ergab ein Odds Ratio von 1,02 (95%-CI, 0,67-1,55). Diese Ergebnisse weisen keine statistische Signifikanz auf und können somit keinen Zusammenhang zwischen dem IL-10 -592C/A SNP und Morbus Alzheimer nachweisen.

Di Bona et al. [92] kamen in ihrer Metaanalyse aus dem Jahr 2012 auf das gleiche Ergebnis. Auch ihnen war es nicht möglich einen Einfluss des SNPs auf das Erkrankungsrisiko festzustellen. Die Metaanalyse zum IL-10 -1082G/A Polymorphismus umfasst elf Studien, wovon fünf Studien einen statistisch signifikanten Einfluss auf das Erkrankungsrisiko feststellen konnten. Die anderen sechs Studien konnten diesen Einfluss jedoch nicht nachweisen. Die Metaanalyse des dominanten Modells (AA+AG vs. GG) erbrachte ein Odds Ratio von 1,20 (95%-CI, 1,08-1,33). Es zeigt sich somit, dass das Vorhandensein des A-Allels ein statistisch signifikant erhöhtes Risiko an Alzheimer zu erkranken nach sich zieht. Die Analyse des rezessiven Modells (AA vs. AG+GG) ergab hingegen ein Odds Ratio von 0,97 (95%-CI, 0,80-1,19). Bei diesem Vergleich konnte somit kein signifikant erhöhtes Risiko nachgewiesen werden.

Zhang Y et al. [93] führten 2011 ebenfalls eine Metaanalyse durch, um den Einfluss des -1082G/A Polymorphismus auf Morbus Alzheimer zu untersuchen. Sie untersuchten dabei das dominante und das rezessive Modell. Außerdem stellten sie einen homozygoten (AA vs. GG), einen heterozygoten (AG vs. GG) und einen Vergleich der Allele (A vs. G) an. Dabei stellte sich bei Betrachtung des dominanten Modells heraus, dass Träger des A-Allels ein signifikant höheres Risiko haben, an Alzheimer zu erkranken. Dieses Ergebnis konnte in dieser Metaanalyse bestätigt werden.

### **Tumornekrosefaktor $\alpha$**

Der Tumornekrosefaktor  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) gehört zu den proinflammatorischen Zytokinen und wird von vielen Zellen des Immunsystems synthetisiert. Seine Funktion ist die Stimulation der akuten Phase Reaktion und die Regulation der Bildung anderer proinflammatorischer Zytokine. [14] TNF- $\alpha$  erhöht außerdem die Produktion von Amyloid- $\beta$  und inhibiert die Sekretion des Amyloid Precursor Proteins. Des Weiteren konnte TNF- $\alpha$  in den Gehirnen von Alzheimerpatienten nachgewiesen werden. [15] Viele Arbeitsgruppen haben daher ihre Vermutung, dass Polymorphismen auf dem TNF- $\alpha$ -Gen das Risiko, an Alzheimer zu erkranken erhöhen, in Studien untersucht.

Diese Metaanalyse umfasst 16 solcher Studien, wobei in fünf der Studien ein erhöhtes Risiko nachgewiesen wurde. In den restlichen elf Studien konnte dieses erhöhte Risiko nicht festgestellt werden. Die Metaanalyse des dominanten Modells (AA+AG vs. GG) erbrachte ein Odds Ratio von 1,20 (95%-CI, 0,90-1,59). Die Auswertung des rezessiven Modells (AA vs. GA+GG) ergab ein Odds Ratio von 1,32 (95%-CI, 0,78-2,23). Der TNF- $\alpha$  -308G/A Polymorphismus erhöht somit weder im dominanten noch im rezessiven Modell statistisch signifikant das Risiko, an Alzheimer zu erkranken.

Di Bona D et al. [94] führten 2009 ebenfalls eine Metaanalyse durch, mit der sie den Einfluss des TNF- $\alpha$  -308A/G Polymorphismus auf das Risiko, an Alzheimer zu erkranken untersuchten. Hierbei untersuchten sie ebenfalls das dominante und das rezessive Modell. Auch sie konnten jedoch bei keinem der beiden Modelle ein statistisch signifikant erhöhtes Risiko feststellen.

## **Cathepsin D**

Cathepsin D (CTSD) gehört zu den lysosomalen Aspartatendopeptidasen. Es scheint viele Funktionen zu haben, wobei die meisten jedoch noch nicht ausreichend gesichert sind. Bei der Alzheimer-Erkrankung zeigen die Plaques und Tangles eine abnorme Cathepsin D Immunreaktivität. Außerdem konnten erhöhte Cathepsin D Level im Liquor von Alzheimerpatienten gemessen werden. Cathepsin D scheint also mit der Entstehung der Alzheimer-Erkrankung in Zusammenhang zu stehen. [17] Es wurden bereits einige Polymorphismen auf dem Gen des CTSD entdeckt, darunter der CTSD 224C/T Polymorphismus. Auch dieser war bis heute Gegenstand zahlreicher Studien.

19 solcher Studien wurden in der vorliegenden Metaanalyse zusammengefasst. Fünf der 19 Studien konnten einen statistisch signifikanten Zusammenhang nachweisen. Den übrigen 14 Arbeiten ist das nicht gelungen. Die Metaanalyse des dominanten Modells (TT+CT vs. CC) ergab schließlich ein Odds Ratio von 1,17 (95%-CI, 0,99-1,38). Die Auswertung des rezessiven Modells (TT vs. CT+CC) ergab hingegen ein Odds Ratio von 1,43 (95%-CI, 0,91-2,24). Somit weist keiner der beiden Vergleiche eine statistische Signifikanz auf und man kann davon ausgehen, dass der Cathepsin D 224 C/T Polymorphismus nicht mit einem erhöhtes Erkrankungsrisiko für Alzheimer assoziiert ist.

2011 veröffentlichten Schuur M et al. [80] ihre Metaanalyse, in der sie einen, wenn auch nur geringen, Einfluss des CTSD 224C/T Polymorphismus auf das Alzheimerisiko nachweisen konnten. Im Gegensatz dazu kamen Ntais C et al. [95] durch ihre Metaanalyse aus dem Jahr 2004 auf ein anderes Ergebnis. Sie konnten in ihrer Analyse keinen Einfluss des Cathepsin D 224C/T Polymorphismus auf das Erkrankungsrisiko feststellen.

## **Schlusswort**

Einige Einschränkungen der vorliegenden Metaanalyse sollten bei deren Betrachtung berücksichtigt werden. Erstens wurde die Suche und Analyse der einzelnen Studien nur von einer Einzelperson durchgeführt und nicht durch eine zweite Person kontrolliert. Es besteht also die Möglichkeit, dass einzelne Studien übersehen wurden. Zweitens wurden nur Studien, die in englischer Sprache verfasst waren, eingeschlossen. Dies führte dazu, dass eine Arbeit, die in chinesischer Schrift verfasst war, von der Metaanalyse ausgeschlossen wurde. Der Einfluss, den die Ergebnisse dieser Studien auf das Ergebnis der Metaanalyse gehabt hätten, ist nicht abzuschätzen.

Drittens erfolgte auch keine weitere Unterteilung der Fall- und Kontrollgruppen in verschiedene Untergruppen, da die dafür notwendigen Daten nicht von den Studien bereitgestellt wurden. Es kann folglich keine Aussage darüber getroffen werden, welchen Einfluss beispielsweise geographische Unterschiede oder das Geschlecht auf das Ergebnis der Metaanalyse gehabt hätten. Viertens kann trotz Erstellung der Funnel Plots ein Publication Bias nicht ganz sicher ausgeschlossen werden, da nicht mit Sicherheit davon ausgegangen werden kann, dass es nicht auch unveröffentlichte Artikel mit relevanten Ergebnissen gibt. Zuletzt ist noch zu beachten, dass bei jedem der sechs Polymorphismen nur das dominante und das rezessive Modell betrachtet worden ist. Andere Modelle wurden nicht analysiert.

Abschließend lässt sich sagen, dass das Ergebnis dieser Metaanalyse darauf hindeutet, dass Träger des A-Allels des IL-10 -1082G/A Polymorphismus ( $OR=1,20$ ;  $95\%-CI=1,08-1,33$  für AA+AG vs. GG), ein erhöhtes Risiko haben, an Alzheimer zu erkranken. Bei allen anderen untersuchten Polymorphismen konnte hingegen kein statistisch signifikant erhöhtes Risiko nachgewiesen werden.



## 6 Literaturverzeichnis

- [1] Förstl H, Maelicke A, Weichel C (2005) Demenz Taschenatlas spezial. Georg Thieme Verlag, Stuttgart New York
- [2] Deutsche Alzheimer Gesellschaft e.V. Selbsthilfe Demenz [http://www.deutsche-alzheimer.de/fileadmin/alz/pdf/factsheets/FactSheet01\\_2012\\_01.pdf](http://www.deutsche-alzheimer.de/fileadmin/alz/pdf/factsheets/FactSheet01_2012_01.pdf), aufgerufen am 09.05.2014
- [3] Haass C (2009) Warum wir im Alter dement werden Alzheimer – Mechanismen und therapeutische Ansätze. *Biologie in unserer Zeit* 39: 92-100
- [4] Wojtera M, Sobów T, Kłoszewska I, Liberski PP, Brown DR, Sikorska (2012) Expression of immunohistochemical markers on microglia in Creutzfeldt-Jakob disease and Alzheimer's disease: morphometric study and review of the literature. *Folia Neuropathologica* 50: 74-84
- [5] Wang M, Jia J (2010) The interleukin-6 gene -572C/G promoter polymorphism modifies Alzheimer's risk in APOE ε4 carriers. *Neuroscience Letters* 482: 260-263
- [6] Capurso C (2011) Has dysregulated interleukin-6 gene a role in the development of Alzheimer's disease? *Neuroscience Letters* 504: 1-3
- [7] Zhao R, Zhou H, Su SB (2013) A critical role for interleukin-1β in the progression of autoimmune diseases. *International Immunopharmacology* 17: 658-669
- [8] Liu L, Chan C (2014) The role of inflammasome in Alzheimer's disease. *Ageing Research Reviews* 15: 6-15
- [9] Rasmussen L, Delabio R, Horiguchi L, Mizumoto I, Terazaki CR, Mazzotti D, Bertolucci PH, Pinhel MA, Souza D, Krieger H, Kawamata C, Minett T, Smith MC, Payão SL (2013) Association between Interleukin 6 gene haplotype and Alzheimer's disease: a Brazilian case-control study. *Journal of Alzheimer's Disease* 36: 733-738
- [10] Hüll M, Strauss S, Berger M, Volk B, Bauer J (1996) The participation of interleukin-6, a stress-inducible cytokine, in the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Behavioural Brain Research* 78: 37-41
- [11] Sky Ng TH, Britton GJ, Hill EV, Verhagen J, Burton BR, Wraith (2013) Regulation of adaptive immunity; the role of interleukin-10. *Frontiers in immunology* 4:
- [12] Zhang Y, Zhang J, Tian C, Xiao Y, Li X, He C, Huang J, Fan H (2011) The -1082G/A polymorphism in IL-10 gene is associated with risk of Alzheimer's disease: A meta analysis. *Journal of the Neurological Sciences* 303: 133-138
- [13] Grütz G (2005) New insights into the molecular mechanism of interleukin-10-mediated immunosuppression. *Journal of Leukocyte Biology* 77: 3-15
- [14] Varzaneh FN, Keller B, Unger S, Aghamohammadi A, Warnatz K, Rezaei N (2014) Cytokines in Common Variable Immunodeficiency as Signs of Immune Dysregulation and Potential Therapeutic Targets – A Review of the Current Knowledge. *Journal of clinical immunology* 34: 524-543
- [15] Collins JS, Perry RT, Watson B, Harrell LE, Acton RT, Blacker D, Albert MS, Tanzi RE, Bassett SS, McInnis MG, Campbell RD, Go RCTP (2000) Association of a Haplotype for Tumor Necrosis Factor in Siblings With Late-Onset Alzheimer

- Disease: The NIMH Alzheimer Disease Genetics Initiative. *American Journal of Medical Genetics (Neuropsychiatric Genetics)* 96: 823–830
- [16] Bongioanni P, Romano MR, Sposito R, Castagna M, Boccardi B, Borgna M (1997) T-cell tumour necrosis factor-alpha receptor binding in demented patients. *Journal of Neurology* 244: 418-425
  - [17] Benes P, Vetvicka V, Fusek M (2008) Cathepsin D – Many functions of one aspartic protease. *Critical Reviews in Oncology/ Hematology* 68:12-28
  - [18] Masson O, Bach AS, Derocq D, Prébois C, Laurent-Matha V, Pattingre S, Liaudet-Coopman E (2010) Pathophysiological functions of cathepsin D: Targeting its catalytic activity versus its protein binding activity? *Biochimie* 92: 1635-1643
  - [19] Déniz-Naranjo MC, Mun ~~El~~ Fernandez C, Alemany-Rodríguez MJ, Pérez-Vieitez MC, Aladro-Benito Y, Irurita-Latasa J, Sánchez-García F (2008) Cytokine IL-1 beta but not IL-1 alpha promoter polymorphism is associated with Alzheimer disease in a population from the Canary Islands, Spain. *European Journal of Neurology* 15: 1080-1084
  - [20] Grimaldi LME, Casadei VM, Ferri C, Veglia F, Licastro F, Annoni G, Biunno I, De Bellis G, Sorbi S, Mariani C, Canal N, Griffin WST, Franceschi M (2000) Association of Early-Onset Alzheimer's Disease with an Interleukin-1 $\alpha$  Gene Polymorphism. *Annals of Neurology* 47: 361-365
  - [21] Hedley R, Hallmayer J, Groth DM, Brooks WS, Gandy SE, Martins RN (2002) Association of Interleukin-1 Polymorphisms with Alzheimer's Disease in Australia. *Annals of Neurology* 51: 795-797
  - [22] Klimkowicz-Mrowiec A, Marona M, Wolkow P, Maruszak A, Styczynska M, Barcikowska M, Zekanowski C, Szczudlik A, Slowik A (2009) Interleukin-1 Gene -511 CT Polymorphism and the Risk of Alzheimer's Disease in a Polish Population. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders* 28: 461-464
  - [23] Li X-Q, Zhang J-W, Zhang Z-X, Chen D, Qu Q-M (2004) Interleukin-1 gene cluster polymorphisms and risk of Alzheimer's disease in Chinese Han population. *Journal of Neural Transmission* 111: 1183-1190
  - [24] Mattila KM, Rinne JO, Lehtimäki T, Röyttä M, Ahonen J-P, Hurme M (2002) Association of an interleukin 1B gene polymorphism (-511) with Parkinson's disease in Finnish patients. *Journal of Medical Genetics* 39: 400-402
  - [25] Ma SL, Tang NLS, Lam LCW, Chiu HFK (2003) Lack of Association of the Interleukin-1 $\beta$  Gene Polymorphism with Alzheimer's Disease in a Chinese Population. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders* 16:265-268
  - [26] McCulley MC, Day INM, Holmes C (2004) Association Between Interleukin 1- $\beta$  Promoter (-511) Polymorphism and Depressive Symptoms in Alzheimer's Disease. *American Journal of Medical Genetics Part B (Neuropsychiatric Genetics)* 124B: 50-53
  - [27] Nishimura M, Sakamoto T, Kaji R, Kawakami H (2004) Influence of polymorphisms in the genes for cytokines and glutathione S-transferase omega on sporadic Alzheimer's disease. *Neuroscience Letters* 368: 140-143
  - [28] Seripa D, Matera MG, Dal Forno G, Gravina C, Masullo C, Daniele A, Binetti G, Bonvicini C, Squitti R, Palermo MT, Davis DG, Antuono P, Wekstein DR, Dobrina

- A, Gennarelli M, Fazio VM (2005) Genotypes and haplotypes in the IL-1 gene cluster: analysis of two genetically and diagnostically distinct groups of Alzheimer patients. *Neurobiology of Aging* 26: 455-464
- [29] Payão SLM, Gonçalves GM, de Labio RW, Horiguchi L, Mizumoto I, Rasmussen LT, de Souza Pinhel MA, Souza DRS, Bechara MD, Chen E, Mazzotti DR, Bertolucci RHF, de Arruda Cardoso Smith M (2012) Association of interleukin 1 $\beta$  polymorphisms and haplotypes with Alzheimer's disease. *Journal of Neuroimmunology* 247: 59-62
- [30] Wang H-K, Hsu WC, Fung H-C, Lin J-C, Hsu H-P, Wu Y-R, Hsu Y, Hu F-J, Lee-Chen G-J, Chen C-M (2007) Interleukin-1 $\alpha$  and -1 $\beta$  Promoter Polymorphisms in Taiwanese Patients with Dementia. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders* 24:104-110
- [31] Wang W-F, Liao Y-C, Wu S-L, Tsai F-J, Lee C-C, Hua C-S (2005) Association of interleukin-1 beta an receptor antagonist gene polymorphisms with late onset Alzheimer's disease in Taiwan Chinese. *European Journal of Neurology* 12: 609-613
- [32] Bertram L, Blacker D, Crystal A, Mullin K, Keeney D, Jones J, Basu S, Yhu S, Guénette S, McInnis M, Go R, Tanzi R (2000) Candidate genes showing no evidence for association or linkage with Alzheimer's disease using family-based methodologies. *Experimental Gerontology* 35: 1353-1361
- [33] Arosio B, Trabattoni D, Galimberti L, Bucciarelli P, Fasano F, Calabresi C, Cazzullo CL, Vergani C, Annoni G, Clerici M (2004) Interleukin-10 and interleukin-6 gene polymorphisms as risk factors for Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging* 25: 1009-1015
- [34] Bagli M, Papassotiropoulos A, Knapp M, Jessen F, Rao ML, Maier W, Heun R (2000) Association between an interleukin-6 promoter and 3' flanking region haplotype and reduced Alzheimer's disease risk in a German population. *Neuroscience Letters* 283: 109-112
- [35] Capurso C, Solfrizzi V, D'Introno A, Colacicco AM, Capurso SA, Capurso A, Panza F (2004) Interleukin 6 -174 G/C promoter gene polymorphism and sporadic Alzheimer's disease: geographic allele and genotype variations in Europe. *Experimental Gerontology* 39: 1567-1573
- [36] Capurso C, Solfrizzi V, Colacicco AM, D'Introno A, Frisardi V, Imbimbo BP, Lorusso M, Vendemiale G, Denitto M, Santamato A, Seripa D, Pilotto A, Fiore P, Capurso A, Panza F (2010) Interleukin 6 -174 G/C promoter and variable number of tandem repeats (VNTR) gene polymorphisms in sporadic Alzheimer's disease. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* 34: 177-182
- [37] Depboylu C, Lohmüller F, Gocke P, Du Y, Zimmer R, Gasser T, Klockgether T, Dodel RC (2004) An Interleukin-6 Promoter Variant Is Not Associated with an Increased Risk for Alzheimer's Disease. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders* 17: 170-173
- [38] Flex A, Giovannini S, Biscetti F, Liperoti R, Spalletta G, Straface G, Landi F, Angelini F, Caltagirone C, Ghirlanda G, Bernabei R (2014) Neurodegenerative Diseases 13: 230-236
- [39] Klimkowicz-Mrowiec A, Wolkow P, Spisak K, Maruszak A, Stycyńska M, Barcikowska M, Szczudlik A, Slowik A (2010) Interleukin -174 C/G and

apolipoprotein E gene polymorphisms and the risk of Alzheimer disease in Polish population. *Neurologia i Neurochirurgia Polska* 6: 537-541

- [40] Licastro F, Grimaldi LME, Bonafè M, Martina C, Olivieri F, Cavallone L, Giovanietti S, Masliah E, Franceschi C (2003) Interleukin-6 gene alleles affect the risk of Alzheimer's disease and levels of the cytokine in blood and brain. *Neurobiology of Aging* 24: 921-926
- [41] Mansoori N, Tripathi M, Alam R, Luthra K, Ramakrishnan L, Parveen S, Mukhopadhyay AK (2010) IL-6-174 G/C and ApoE Gene Polymorphisms in Alzheimer's and Vascular Dementia Patients Attending the Cognitive Disorder Clinic of the All India Institute of Medical Sciences, New Delhi. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders* 30: 461-468
- [42] Pola R, Flex A, Gaetani E, Dal Lago A, Gerardino L, Pola P, Bernabei R (2002) The -74 G/C polymorphism of the interleukin-6 gene promoter is associated with Alzheimer's disease in an Italian population. *Genetics of Nervous System Diseases* 13: 1645-1647
- [43] Shawkatova I, Javor J, Párnická Z, Vražda L, Novák M, Buc M (2010) No association between cytokine gene polymorphism and risk of Alzheimer's disease in Slovaks. *Acta Neurobiologiae Experimentalis* 70: 303-307
- [44] Vural P, Değirmencioğlu S, Parildar-Karpuzoğlu H, Doğru-Abbasoğlu S, Hanagasi HA, Karadağ B, Gürvit H, Emre M, Uysal M (2009) The combinations of TNF- $\alpha$  -308 and IL-6 -174 or IL-10 -1082 genes polymorphisms suggest an association with susceptibility to sporadic late-onset Alzheimer's disease. *Acta Neurologica Scandinavica* 120: 396-401
- [45] Zhang Y, Hayes A, Pritchard A, Thaker U, Haque MS, Lemmon S, Harris J, Cumming A, Lambert J-C, Chartier-Harlin M-C, Clair DS, Iwatsubo T, Mann DM, Lendon CL (2004) Interleukin-6 promoter polymorphism: risk and pathology of Alzheimer's disease. *Neuroscience Letters* 362: 99-102
- [46] He M, Yang W, Zhang M, Lian Y, Huan H, Zeng J, Zhang L (2010) Association between interleukin-6 gene promoter -572C/G polymorphism and the risk of sporadic Alzheimer's disease. *Neurological Sciences* 31: 165-168
- [47] Culpan D, Prince JA, Matthews S, Palmer L, Hughes A, Love S, Kehoe PG, Wilcock GK (2006) Neither sequence variation in the IL-10 gene promoter nor presence of IL-10 protein in the cerebral cortex is associated with Alzheimer's disease. *Neuroscience Letters* 408: 141-145
- [48] Lio D, Licastro F, Scola L, Chiapelli M, Grimaldi LM, Crivello A, Colonna-Romano G, Candore G, Franceschi C, Caruso C (2003) Interleukin-10 promoter polymorphism in sporadic Alzheimer's disease. *Genes and Immunity* 4: 234-238
- [49] Ma SL, Tang NLS, Lam LCW, Chiu HFK (2005) The association between promoter polymorphism of the interleukin-10 gene and Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging* 26: 1005-1010
- [50] Ramos EM, Lin M-T, Larson EB, Maezawa I, Tseng L-H, Edwards KL, Schellenberg GD, Hansen JA, Kukull WA, Jin L-W (2006) Tumor Necrosis Factor  $\alpha$  and Interleukin 10 Promoter Region Polymorphisms and Risk of Late-Onset Alzheimer Disease. *Archives of Neurology* 63: 1165-1169

- [51] Scassellati C, Zanardini R, Squitti R, Bocchio-Chiavetto L, Bonvicini C, Binetti G, Zanetti O, Cassetta E, Gennarelli M (2004) Promoter haplotypes of interleukin-10 gene and sporadic Alzheimer's disease. *Neuroscience Letters* 356: 119-122
- [52] Combarros O, Sánchez-Juan P, Riancho JA, Mateo I, Rodríguez-Rodríguez E, Infante J, García-Gorostiaga I, Vázquez-Higuera JL, Berciano J (2008) Aromatase and interleukin-10 genetic variants interactively modulate Alzheimer's disease risk. *Journal of Neural Transmission* 115: 863-867
- [53] Heun R, Kölsch H, Ibrahim-Verbaas CA, Combarros O, Aulchenko Y, Breteler M, Schuus M, van Duijn CM, Hammond N, Belbin O, Cortina-Borja M, Wilcock GK, Brown K, Barber R, Kehoe PG, Coto E, Alvarez V, Lehmann MG, Deloukas P, Mateo I, Morgan K, Warden DR, Smith AD, Lehmann DJ (2012) Interactions between PPAR- $\alpha$  and inflammation-related cytokine genes on the development of Alzheimer's disease, observed by the Epistasis Project. *International Journal of Molecular Epidemiology and Genetics* 3: 39-47
- [54] Torres KC, Pereira PA, Lima GS, Bozzi IC, Rezende VB, Bicalho MA, Moraes EN, Miranda DM, Romano-Silva MA (2013) Increased frequency of T cells expressing IL-10 in Alzheimer disease but not in late-onset depression patients. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* 47: 40-45
- [55] Alvarez V, Mata IF, González P, Lahoz CH, Martínez C, Peña J, Guisasola LM, Coto E (2002) Association Between the TNF $\alpha$ -308 A/G Polymorphism and the Onset-Age of Alzheimer Disease. *American Journal of Medical Genetics* 114: 574-577
- [56] Ardebili SM, Yeghaneh T, Gharesouran J, Rezazadeh M, Farhoudi M, Ayromlou H, Talebi M, Ghojzadeh M (2011) Genetic association of TNF- $\alpha$ -308 G/A and -863 C/A polymorphisms with late onset Alzheimer's disease in Azeri Turk population of Iran. *Journal of Research in Medical Sciences* 16: 1006-1013
- [57] Gnjec A, D'Costa KJ, Laws SM, Hedley R, Balakrishnan K, Taddei K, Martins G, Paton A, Verdile G, Gandy SE, Broe GA, Brooks WS, Bennett H, Piguet O, Price P, Miklossy J, Hallmayer J, McGeer PL, Martins RN (2008) Association of alleles carried at TNFA -850 and BATI -22 with Alzheimer's disease. *Journal of Neuroinflammation* 5: 36-46
- [58] Laws SM, Pernecky R, Wagenpfeil S, Müller U, Förstl H, Martins RN, Kurz A, Riemenschneider M (2005) TNF Polymorphisms in Alzheimer Disease and Functional Implications on CSF Beta-Amyloid Levels. *Human Mutation* 26: 29-35
- [59] Lio D, Annoni G, Licastro F, Crivello A, Forte GI, Scola L, Colonna-Romano G, Candore G, Aroio B, Galimberti L, Vergani C, Caruso C (2006) Tumor necrosis factor- $\alpha$  -308 A/G polymorphism is associated with age at onset of Alzheimer's disease. *Mechanisms of Ageing and Development* 127: 567-571
- [60] Manoochehri M, Kamali K, Rahgozar M, Ohadi M, Farrokhi H, Khorshid HRK (2009) Lack of Association between Tumor Necrosis Factor-alpha -308 G/A Polymorphism and Risk of Developing Late-Onset Alzheimer's Disease in an Iranian Population. *Avicenna Journal of Medical Biotechnology* 1: 193-107
- [61] Mustapic M, Popovic Hadzija M, Pavlovic M, Pavkovic P, Presecki P, Mrazovac D, Mimica N, Korolija M, Pivac N, Muck-Seler D (2012) Alzheimer's disease and type 2 diabetes: the association study of polymorphisms in tumor necrosis factor-alpha and apolipoprotein E genes. *Metabolic Brain Disease* 27: 507-512

- [62] Sarajärvi T, Helisalmi S, Antikainen L, Mäkinen P, Koivisto AM, Herukka S-K, Haapasalo A, Soininen H, Hiltunen M (2010) An Association Study of 21 Potential Alzheimer's Disease Risk Genes in a Finnish Population. *Journal of Alzheimer's Disease* 21: 763-767
- [63] Tedde A, Putignano AL, Nacmias B, Bagnoli S, Cellini E, Sorbi S (2008) Lack of association between TNF- $\alpha$  polymorphisms and Alzheimer's disease in an Italian cohort. *Neuroscience Letters* 446: 139-142
- [64] Wang B, Zhou S, Yang Z, Xie Y-C, Wang J, Zhang P, Lv Z, Zheng C, Ma X (2008) Genetic analysis of tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) G-308A and Saitohin Q7R polymorphisms with Alzheimer's disease. *Journal of Neurological Sciences* 270: 148-151
- [65] Yang L, Lu R, Jiang L, Liu Z, Peng Y (2009) Expression and genetic analysis of tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) G-308A polymorphism in sporadic Alzheimer's disease in a Southern China population. *Brain Research* 1247: 178-181
- [66] Zhang P, Yang Z, Wan C-L, Zheng W-D, Zhang C-F, Li S, Lü Z-P, Zheng C-G, Jin F, Wang L (2004) Neither the Tumor Necrosis Factor  $\alpha$ -308 A/G Polymorphism Nor the  $\alpha$ 2-macroglobulin Polymorphism was Associated with Late-onset Alzheimer's disease in the Chinese Population. *Acta Genetica Sinica* 31: 1-6
- [67] Albayrak Ö, Tirniceriu A, Riemenschneider M, Kurz A, Scherag A, Egensperger R (2010) The Cathepsin D (224C/T) Polymorphism Confers an Increased Risk to Develop Alzheimer's Disease in Men. *Journal of Gerontology: Biological Sciences* 65: 219-224
- [68] Bagnoli S, Nacmias B, Tedde A, Guarnieri BM, Cellini E, Ciantelli M, Petrucci C, Bartoli A, Ortenzi L, Serio A, Sorbi S (2002) Cathepsin D polymorphism in Italian sporadic and familial Alzheimer's disease. *Neuroscience Letters* 328: 273-276
- [69] Bertram L, Guénette S, Jones J, Keeney D, Mullin K, Crystal A, Basu S, Yhu S, Deng A, Rebeck GW, Hyman BT, Go R, McInnis M, Blacker D, Tanzi R (2001) No Evidence for Genetic Association or Linkage of the Cathepsin D (CTSD) Exon 2 Polymorphism and Alzheimer Disease. *Annals of Neurology* 49: 114-116
- [70] Bhojak TJ, DeKosky ST, Ganguli M, Kamboh MI (2000) Genetic polymorphisms in the cathepsin D and interleukin-6 genes and the risk of Alzheimer's disease. *Neuroscience Letters* 288: 21-24
- [71] Capurso C, Solfrizzi V, D'Introno A, Colacicco AM, Capurso SA, Mastroianni F, Liaci M, Vendemiale G, Capurso A, Panza F (2005) The Cathepsin D Gene Exon 2 (C224T) Polymorphism and Sporadic Alzheimer's Disease in European Populations. *Journal of Gerontology: Biological Sciences* 60: 991-996
- [72] Capurso C, Solfrizzi V, D'Introno A, Colacicco AM, Capurso SA, Bifaro L, Menga R, Santamato A, Seripa D, Pilotto A, Capurso A, Panza F (2008) Short arm of chromosome 11 and sporadic Alzheimer's disease: Catalase and cathepsin D gene polymorphism. *Neuroscience Letters* 432: 237-242
- [73] Davidson Y, Gibbons L, Pritchard A, Hardicre J, Wren J, Tian J, Shi J, Stopford C, Julien C, Thompson J, Payton A, Thaker U, Hayes AJ, Iwatsubo T, Pickering-Brown SM, Pendleton N, Horan MA, Burns A, Purandare N, Lendon CL, Neary D, Snowden JS, Mann DMA (2006) Genetic associations between cathepsin D exon 2 C $\rightarrow$ T

polymorphism and Alzheimer's disease, and pathological correlations with genotype. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 77: 515-517

- [74] Ingegni T, Nocentini G, Mariani E, Spazzafumo L, Polidori MC, Cherubini A, Catani M, Cadini D, Senin U, Mecocci P (2003) Cathepsin D Polymorphism in Italian Elderly Subjects with Sporadic Late-Onset Alzheimer's Disease. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders* 16: 151-155
- [75] Mateo I, Sánchez-Guerra M, Combarros O, Llorca J, Infante J, González-García J, Pérez de Molino J, Berciano J (2002) Lack of Association Between Cathepsin D Genetic Polymorphism and Alzheimer Disease in a Spanish Sample. *American Journal of Medical Genetics (Neuropsychiatric Genetics)* 114: 31-33
- [76] Matsui T, Morikawa Y, Tojo M, Okamura N, Maruyama M, Hirai H, Chiba H, Matsushita S, Higuchi S, Arai H, Sasaki H (2001) Cathepsin D Polymorphism Not Associated with Alzheimer's Disease in Japanese. *Annals of Neurology* 49: 544-545
- [77] McIlroy SP, Dynan KB, McGleenon BM, Lawson JT, Passmore AP (1999) Cathepsin D gene exon 2 polymorphism and sporadic Alzheimer's disease. *Neuroscience Letters* 273: 140-141
- [78] Menzer G, Müller-Thomsen T, Meins W, Alberici A, Binetti G, Hock C, Nitsch RM, Stoppe G, Reiss J, Finckh U (2001) Non-Replication of Association Between Cathepsin D Genotype and Late Onset Alzheimer Disease. *American Journal of Medical Genetics (Neuropsychiatric Genetics)* 105: 179-182
- [79] Papassotiropoulos A, Bagli M, Feder O, Jessen F, Maier W, Rao ML, Ludwig M, Schwab SG, Heun R (1999) Genetic polymorphism of cathepsin D is strongly associated with the risk for developing sporadic Alzheimer's disease. *Neuroscience Letters* 262: 171-174
- [80] Schuur M, Ikram MA, van Swieten JC, Isaacs A, Vergeer-Drop JM, Hofman A, Oostra BA, Breteler MMB, van Duijn CM (2011) Cathepsin D gene and the risk of Alzheimer's disease: A population-based study and meta-analysis. *Neurobiology of Aging* 32: 1607-1614
- [81] Styczynska M, Religa D, Pfeffer A, Luczywek E, Wasiak B, Styczynski G, Peplonska B, Gabryelewicz T, Golebiowski M, Kobrys M, Barcikowska M (2003) Simultaneous analysis of five genetic risk factors in Polish patients with Alzheimer's disease. *Neuroscience Letters* 344: 99-102
- [82] Papassotiropoulos A, Bagli M, Kurz A, Kornhuber J, Förstl H, Maier W, Pauls J, Lautenschlager N, Heun R (2000) A Genetic Variation of Cathepsin D Is a Major Risk Factor for Alzheimer's Disease. *Annals of Neurology* 47: 399-403
- [83] Jhoo JH, Park WY, Kim KW, Lee KH, Lee DY, Youn JC, Choo IH, Seo JS, Woo JI (2005) Lack of association of cathepsin D genetic polymorphism with Alzheimer's disease in Koreans. *Archives of Gerontology and Geriatrics* 41: 121-127
- [84] Sayad A, Noruzinia M, Zamani M, Harirchian MH, Kazemnejad A (2014) Association Study of Cathepsin D Gene Polymorphism in Iranian Patients with Sporadic Late-Onset Alzheimer's Disease. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders* 37: 257-264
- [85] Deutsche Alzheimer Gesellschaft e.V. Selbsthilfe Demenz <http://www.deutsche-alzheimer.de/fileadmin/alz/pdf/factsheets/FactSheet04.pdf>, aufgerufen am 17.08.2014

- [86] Yuan H, Xia Q, Ge P, Wu S (2013) Genetic polymorphism of interleukin 1 $\beta$  -511C/T and susceptibility to sporadic Alzheimer's disease: a meta-analysis. *Molecular Biology Reports* 40: 1827-1834
- [87] Di Bona D, Plaia A, Vasto S, Cavallone L, Lescai F, Franceschi C, Licastro F, Colonna-Romano G, Lio D, Candore G, Caruso C (2008) Association between the interleukin-1 $\beta$  polymorphism and Alzheimer's disease: A systematic review and meta-analysis. *Brain Research Reviews* 59: 155-163
- [88] Han XM, Wang CH, Sima X, Liu SY (2011) Interleukin-6 -174G/C polymorphism and the risk of Alzheimer's disease in Caucasians: A meta-analysis. *Neuroscience Letters* 504: 4-8
- [89] Combarros O, Infante J, Llorca J, Peña N, Fernández-Viadero C, Berciano J (2005) Interaction between interleukin-6 and intercellular adhesion molecule-1 genes and Alzheimer's disease risk. *Journal of Neurology* 252: 485-487
- [90] Qi HP, Qu ZY, Duan SR, Wei SQ, Wen SR, Bi S (2012) IL-6 -174G/C and -572C/G polymorphisms and Risk of Alzheimer's Disease. *PLoS ONE* 7: e37858
- [91] Dai L, Liu D, Guo H, Wang Y, Bai Y (2012) Association between polymorphism in the promoter region of Interleukin 6 (-174G/C) and risk of Alzheimer's disease: a meta-analysis. *Journal of Neurology* 259: 414-419
- [92] Di Bona D, Rizzo C, Bonaventura G, Candore G, Caruso C (2012) Association between interleukin-10 polymorphisms and Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Alzheimer's disease* 29: 751-759
- [93] Zhang Y, Zhang J, Tian C, Xiao Y, Li X, He C, Huang J, Fan H (2011) The -1082G/A polymorphism in IL-10 gene is associated with risk of Alzheimer's disease: A meta-analysis. *Journal of Neurological Science* 303: 133-138
- [94] Di Bona D, Candore G, Franceschi C, Licastro F, Colonna-Romano G, Cammà C, Lio D, Caruso C (2009) Systematic review by meta-analyses on the possible role of TNF- $\alpha$  polymorphisms in association with Alzheimer's disease. *Brain Research Reviews* 61: 60-68
- [95] Ntais C, Polycarpou A, Ioannidis JPA (2004) Meta-Analysis of the Association of the Cathepsin D Ala224Val Gene Polymorphism with the Risk of Alzheimer's Disease: A HuGE Gene-Disease Association Review. *American Journal of Epidemiology* 159: 527-536



## 7 Abkürzungsverzeichnis

A $\beta$	Amyloid $\beta$ -Peptid
AChEI	Cholinesterase-Inhibitor
AD	Alzheimer-Demenz
ADRDA	Alzheimer's Disease and Related Disorders Association
APP	Amyloid-Precursor-Protein
CI	Konfidenzintervall
CTSD	Cathepsin D
DSM	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
EOAD	Early onset alzheimer's disease
ICE	interleukin-1beta-converting enzyme
IL-1 $\beta$	Interleukin 1 beta
IL-6	Interleukin 6
IL-10	Interleukin10
LAF	Lymphozyten-aktivierender Faktor
LOAD	Late onset alzheimer's disease
MMSE	Mini-Mental State Examination
NINCDS	National Institute for Neurological and Communicative Disorders and Stroke
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
SNP	single nucleotid polymorphism
TNF- $\alpha$	Tumornekrosefaktor alpha

## 8 Anhang

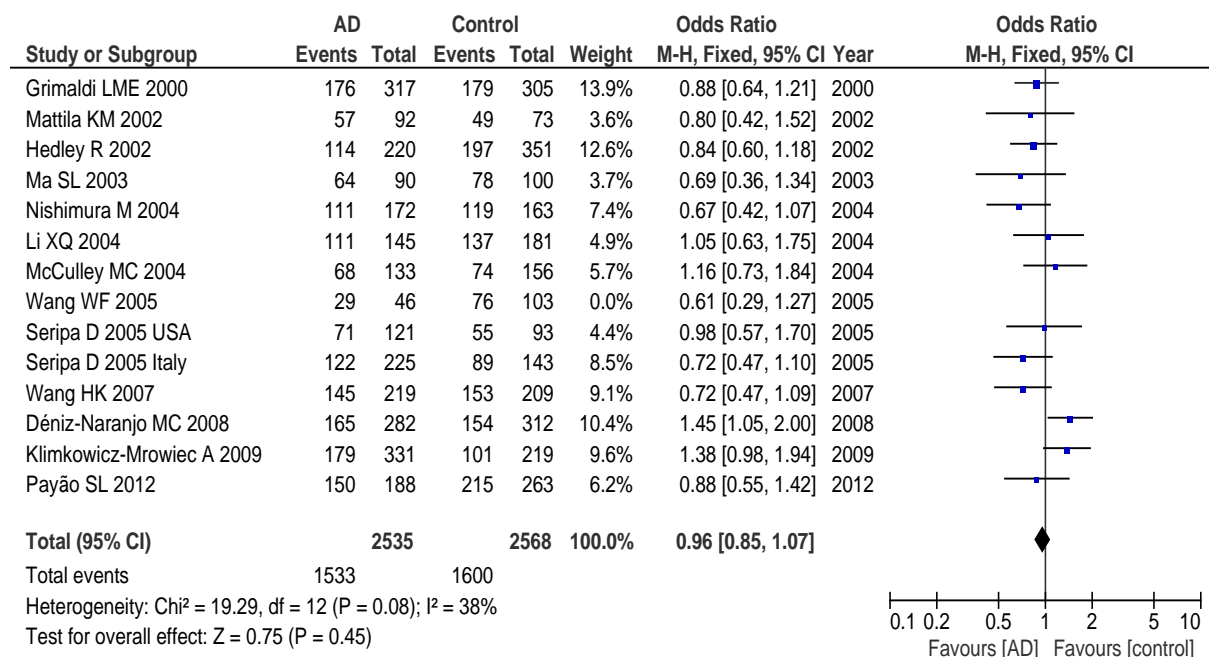


Abbildung 31: Sensitivitätsanalyse zum IL-1 $\beta$  -511C/T Polymorphismus (TT+CT vs. CC)

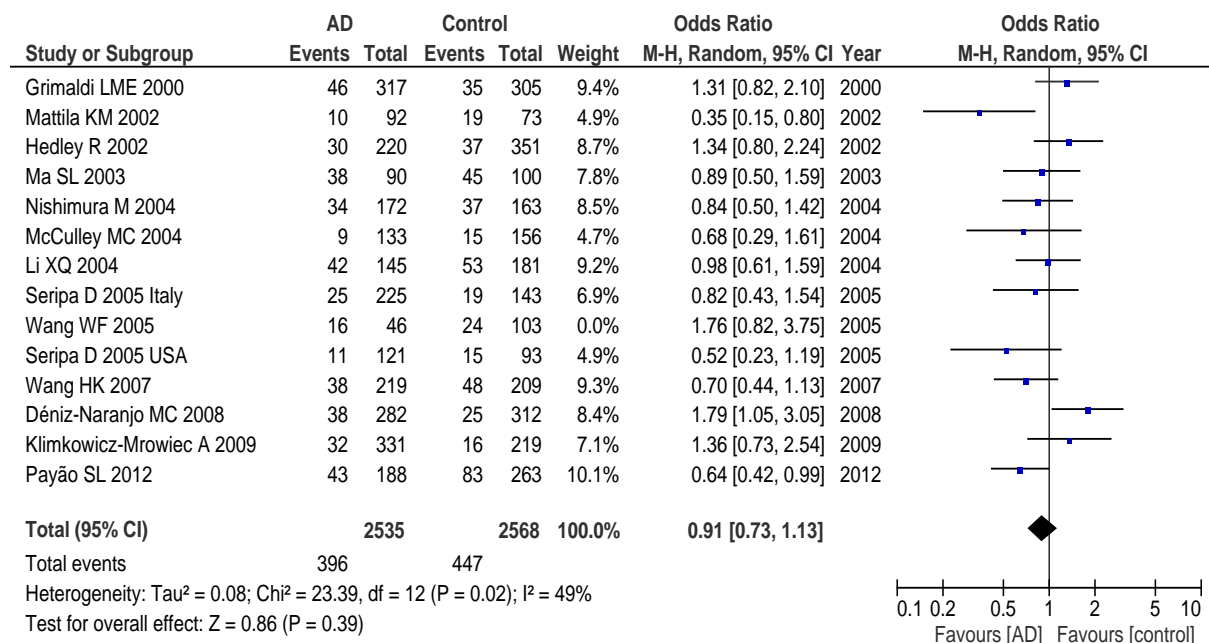


Abbildung 32: Sensitivitätsanalyse zum IL-1 $\beta$  -511C/T Polymorphismus (TT vs. CT+CC)

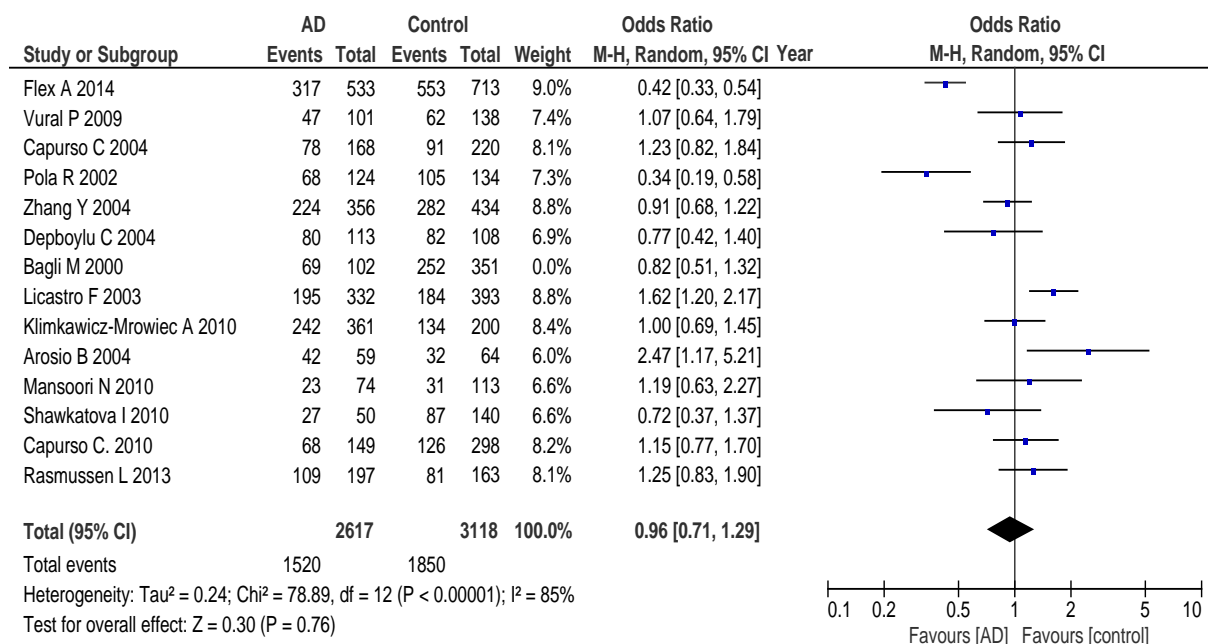


Abbildung 33: Sensitivitätsanalyse zum IL-6 -174G/C Polymorphismus (CC+GC vs. GG)

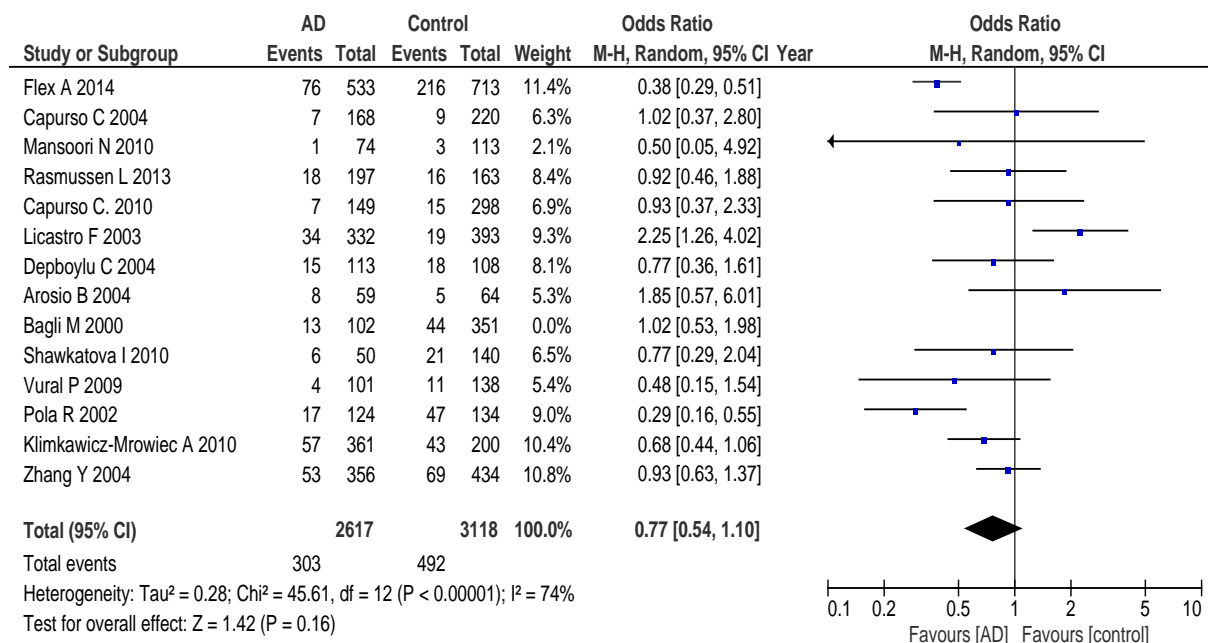


Abbildung 34: Sensitivitätsanalyse zum IL-6 -174G/C Polymorphismus (CC vs. GC+GG)

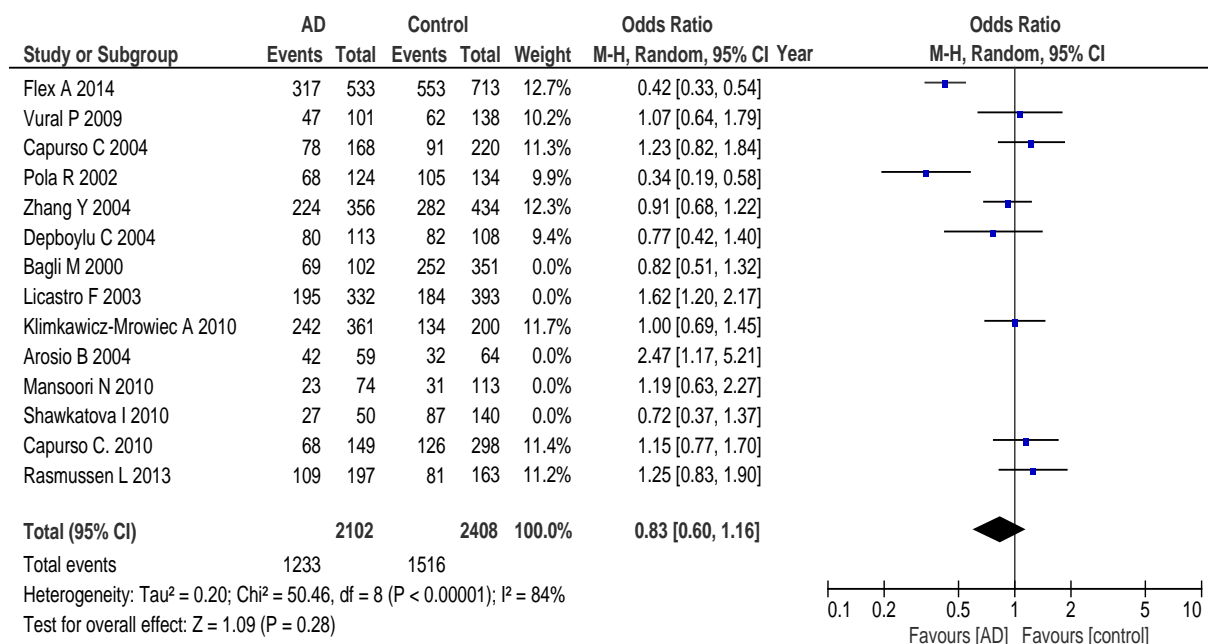


Abbildung 35: Sensitivitätsanalyse zum IL-6 -174G/C Polymorphismus (CC+GC vs. GG)

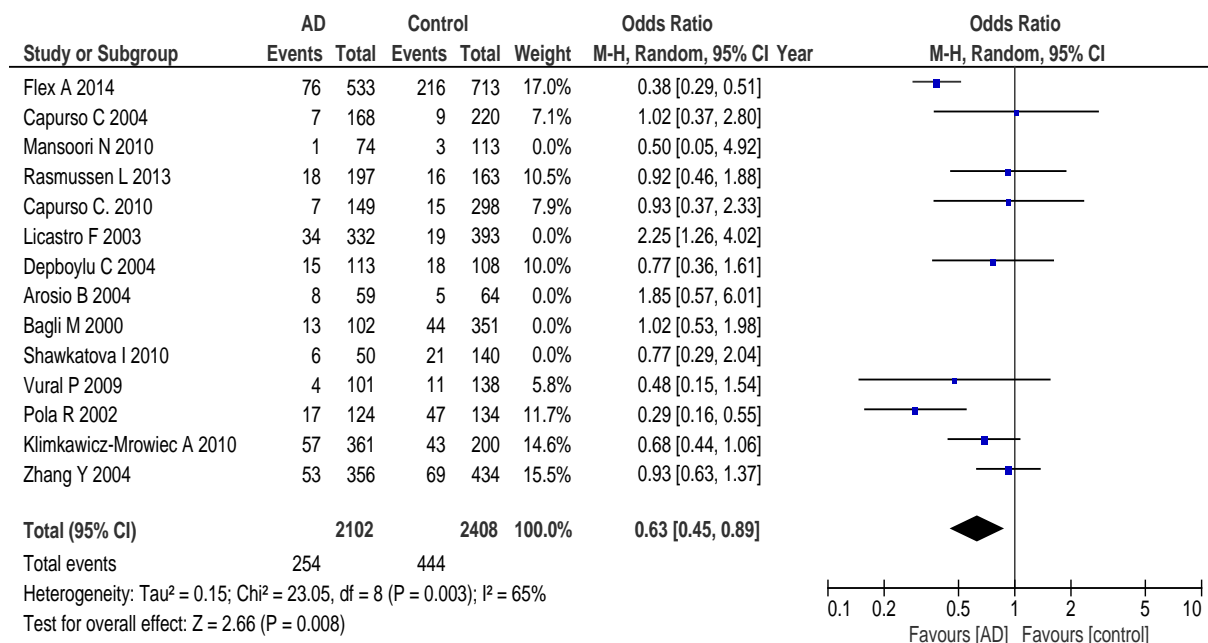


Abbildung 36: Sensitivitätsanalyse zum IL-6 -174G/C Polymorphismus (CC vs. GC+GG)

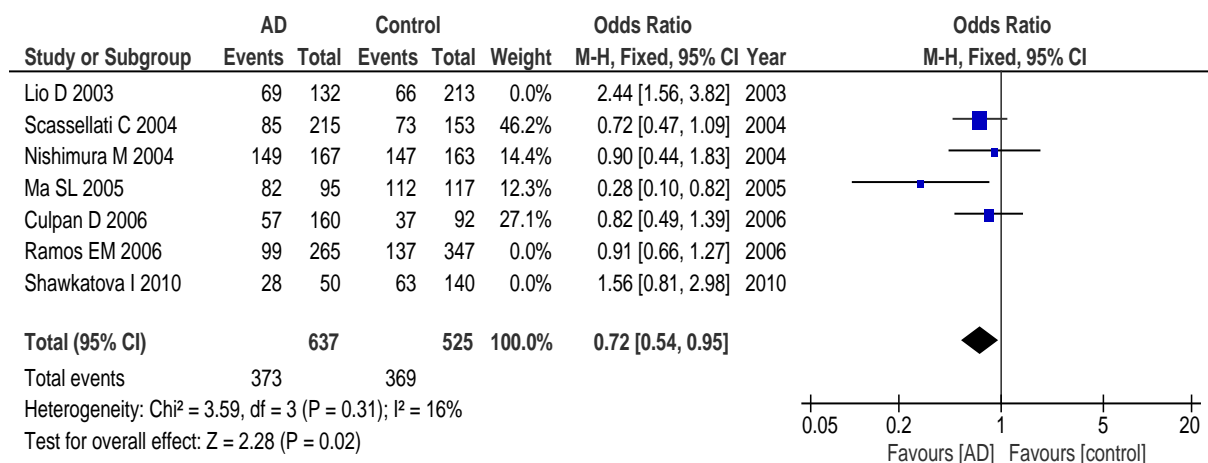


Abbildung 37: Sensitivitätsanalyse zum IL-10 -592C/A Polymorphismus (AA+AC vs. CC)

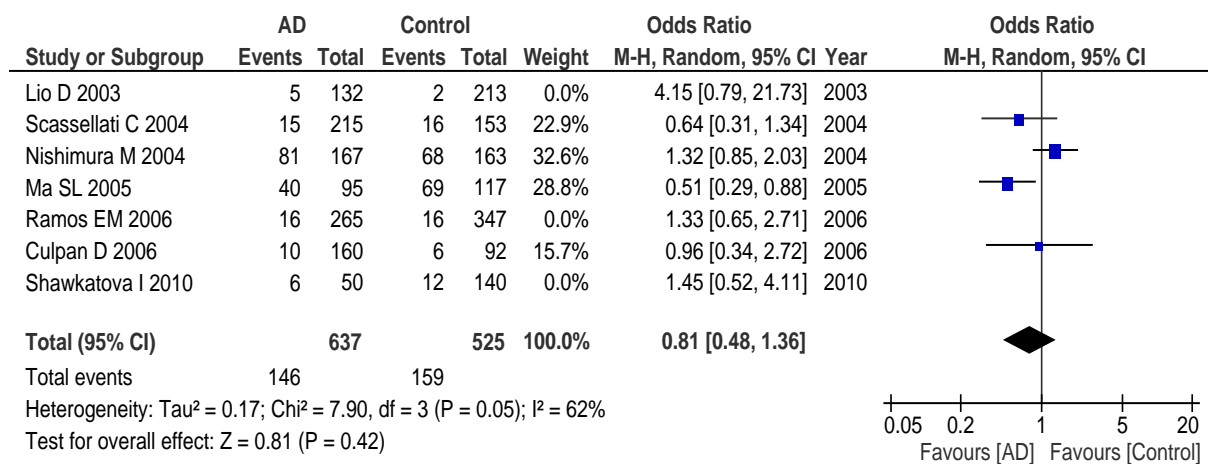


Abbildung 38: Sensitivitätsanalyse zum IL-10 -592C/A Polymorphismus (AA vs. AC+CC)

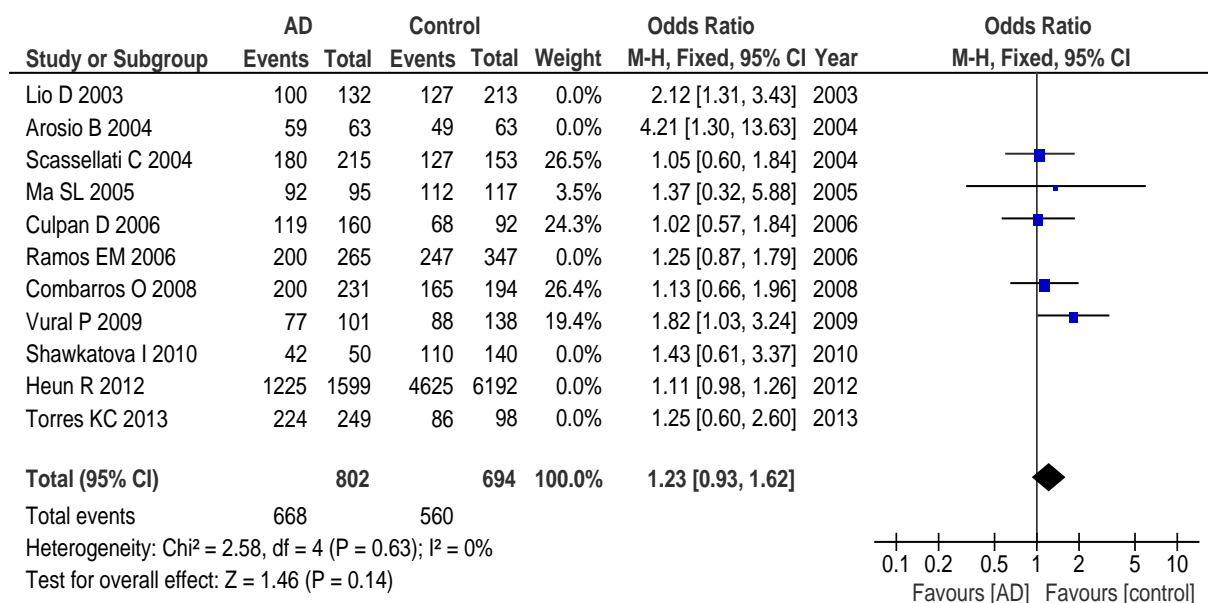


Abbildung 39: Sensitivitätsanalyse zum IL-10 -1082G/A Polymorphismus (AA+AG vs. GG)

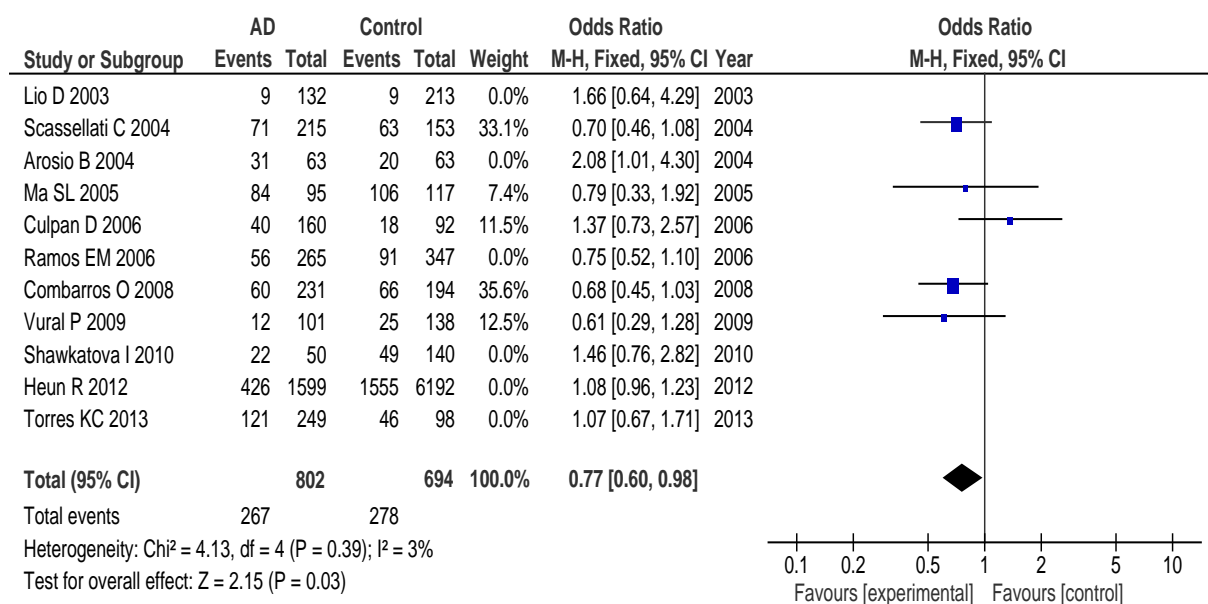


Abbildung 40: Sensitivitätsanalyse zum IL-10 -1082G/A Polymorphismus (AA vs. AG+GG)

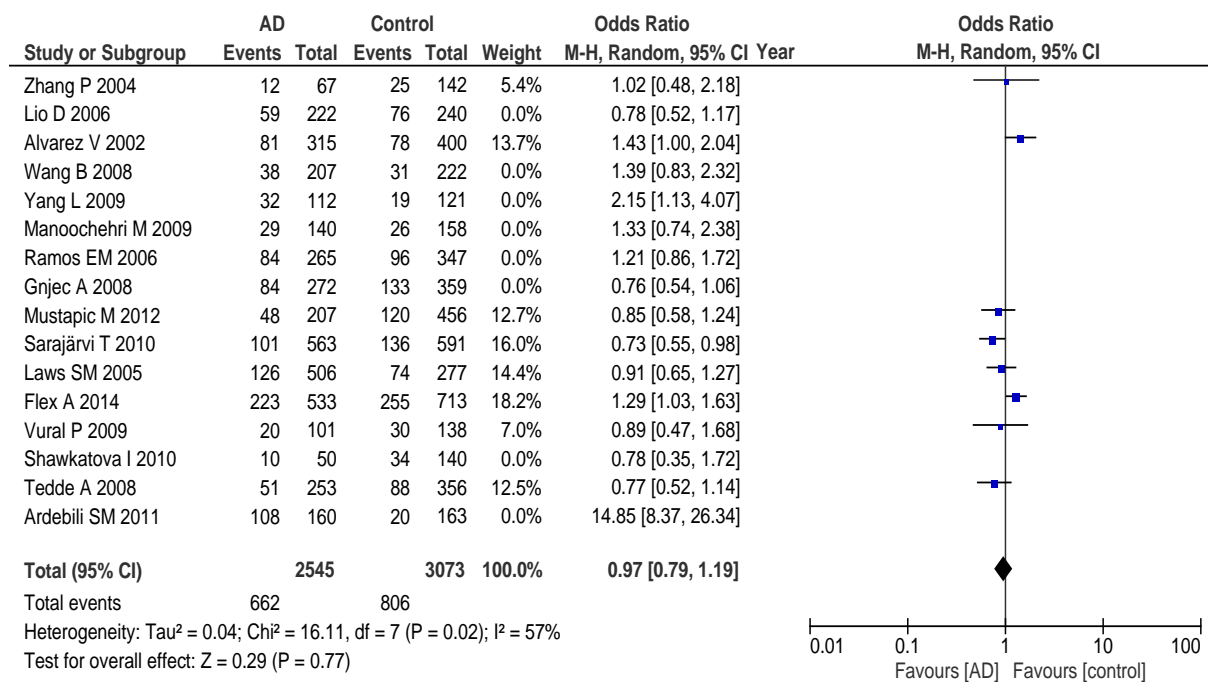


Abbildung 41: Sensitivitätsanalyse zum TNF- $\alpha$  -308G/A Polymorphismus (AA+GA vs. GG)

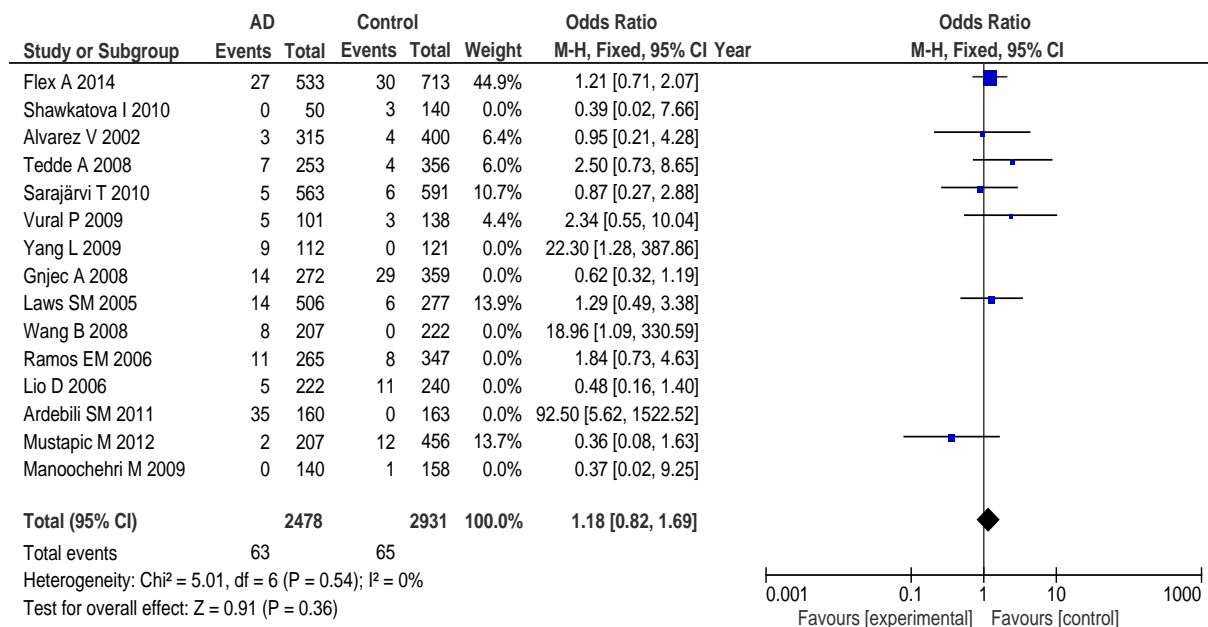


Abbildung 42: Sensitivitätsanalyse zum TNF- $\alpha$  -308G/A Polymorphismus (AA vs. GA+GG)

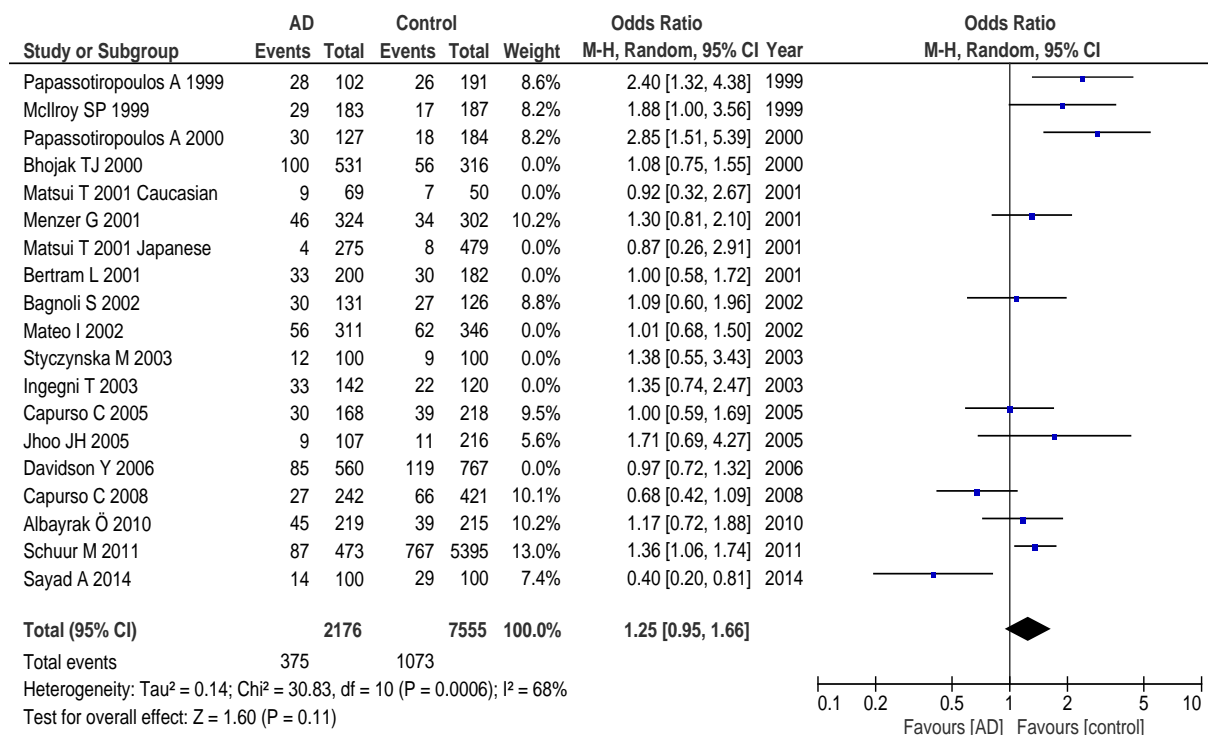


Abbildung 43: Sensitivitätsanalyse zum Cathepsin D 224C/T Polymorphismus (TT+CT vs. CC)

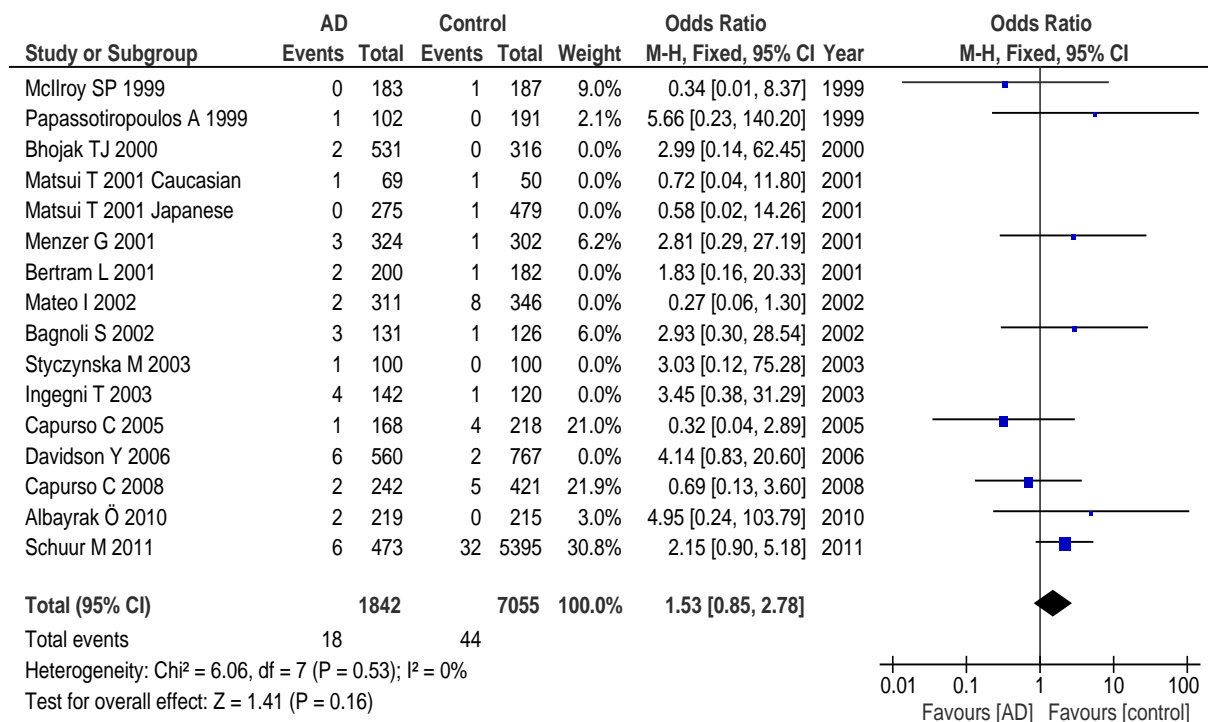


Abbildung 44: Sensitivitätsanalyse zum Cathepsin D 224C/T Polymorphismus (TT vs. CT+CC)



## 9 Danksagung

Nun ist es an der Zeit all Jenen zu danken, ohne die diese Arbeit nicht möglich gewesen wäre. Zu allererst gilt mein Dank meinem Doktorvater, Herr Prof. Wagenpfeil, der für mich zu jeder Zeit ein Ansprechpartner war und mir mit seinem Fachwissen und vielen guten Ratschlägen zur Seite stand. Außerdem danke ich meinem Freund, der mir stets Mut zugesprochen hat, wenn ich an mir gezweifelt habe und mir immer eine große Stütze war. Und nicht zuletzt danke ich meinen Eltern, die in jeglicher Hinsicht die Grundsteine für meinen Weg gelegt haben und ohne die ein Studium und eine Doktorarbeit nicht möglich gewesen wären. Danke, dass ihr immer für mich da seid!

# 10 Lebenslauf

## Persönliche Daten

Name	Claudia Alexandra Schütz
Geburtsdatum	14.12.1990
Geburtsort	Erlangen
Nationalität	deutsch

## Studium

10/2012 – heute	klinischer Studienabschnitt an der Universität des Saarlandes
09/2012	1. Abschnitt der ärztlichen Prüfung (Note: 2,5)
10/2010 – 08/2012	vorklinischer Studienabschnitt an der Universität des Saarlandes

## Schulbildung

09/2001 – 06/2010	Ohm-Gymnasium in Erlangen Allgemeine Hochschulreife (Note 1,4)
09/1997 – 08/2001	Friedrich Rückert Grundschule in Erlangen

## Sprachkenntnisse

Deutsch	Muttersprache
Englisch	sehr gute Kenntnisse in Wort und Schrift
Latein	Latinum
Spanisch	Grundkenntnisse in Wort und Schrift

## Hobbies & Interessen

Reisen, Lateinturniertanz, Yoga, Klavierspielen